

Javier Moreno Díaz

Identificación y Validación de un Score Predictivo de pérdidas gestacionales en pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Velilla Marco, José
Sáez Comet, Luis

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

IDENTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN SCORE PREDICTIVO DE PÉRDIDAS GESTACIONALES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Autor

Javier Moreno Díaz

Director/es

Velilla Marco, José
Sáez Comet, Luis

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2018

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA



Identificación y Validación de un Score Predictivo de pérdidas gestacionales en pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina

Javier Moreno Díaz

Codirigida por

Dr. José Velilla Marco

Dr. Luis Sáez Comet


en Zaragoza, Febrero de 2018

El Dr. D. LUIS SAEZ COMET, Doctor en Medicina y Cirugía por la
Universidad de Zaragoza,

Certifica que el presente trabajo titulado “Identificación y Validación de un
Score Predictivo de pérdidas gestacionales en pacientes con
Enfermedades Autoinmunes Sistémicas” ha sido realizado bajo mi
dirección por D. Javier Moreno Díaz en el Servicio de Medicina Interna del
Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por lo que avalo y
autorizo su presentación como Tesis Doctoral para optar al Grado de
Doctor en Medicina.

Y, para que así conste, expido y firmo el siguiente certificado.

Zaragoza, Febrero de 2018



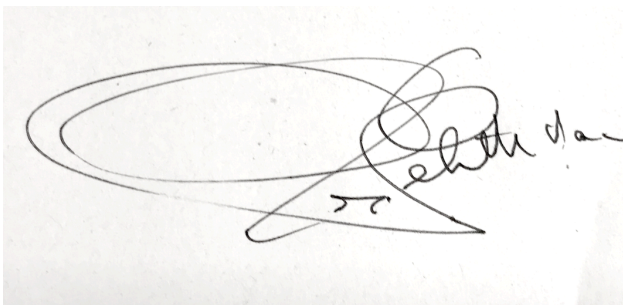
Fdo.: Dr. D. Luis Sáez Comet

El Dr. D. JOSÉ VELILLA MARCO, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

Certifica que el presente trabajo titulado “Identificación y Validación de un Score Predictivo de pérdidas gestacionales en pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas” ha sido realizado bajo mi dirección por D. Javier Moreno Díaz en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por lo que avalo y autorizo su presentación como Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Y, para que así conste, expido y firmo el siguiente certificado.

Zaragoza, Febrero de 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Velilla Marco', is written over a large, loopy circular flourish.

Fdo.: Dr. D. José Velilla Marco

“Nuestras ideas deben ser tan amplias
como la Naturaleza si se aspira a interpretarla”

Sir Arthur Conan Doyle: Sherlock Holmes, Estudio en Escarlata.

Agradecimientos

Es difícil comenzar una ronda de agradecimientos en una tesis, probablemente porque son tantos los que deberían aparecer por sus aportaciones que hace complicado establecer un orden lógico.

No obstante, el primero al que hay que agradecer es al Dr. Luis Sáez, amigo y compañero, por su brillante idea que surgió de un “¿y si hacemos un Score predictivo?” como si fuera algo fácil.

El segundo tiene que ser indudablemente al Dr. Pepe Velilla, más que amigo y compañero, por su ímpetu y sus ganas para que este proyecto haya salido adelante.

El siguiente agradecimiento es al servicio de Reumatología del Manchester Royal Infirmary, capitaneado por el Dr. Ian Bruce. Su particular forma de trabajo basado en la clínica y la investigación permitió que en las mañanas que pasé en los despachos de la Universidad de Mánchester pudiera estudiar y hacer una estadística que exprimí mi córtex cerebral.

Agradezco a Ana su perseverancia activa para conmigo. Si no hubiera sido por su insistencia para que acabara esta tesis, los nacidos en el periodo del estudio probablemente se hubieran graduado en Medicina para venir a escuchar las conclusiones del mismo.

A mis padres y mi hermana porque sin ellos no estaría aquí escribiendo esto.

A Inés, porque vino para quedarse en Enero de 2017 y nos permitió ratos de tranquilidad para poder terminar esta tesis.

Y, como no podría ser de otra manera, a todas esas mujeres que tuvieron la valentía de ser madres con su enfermedad a cuestas.

Resumen

Introducción

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) suponen un grupo heterogéneo de patologías con afectación sistémica, pudiendo algunas de ellas (LES, SAF, EITC) tener peores resultados gestacionales.

Las mejoras en el diagnóstico y tratamientos de éstas hace posible que las mujeres afectadas puedan ver cumplido su deseo gestacional. No obstante, es imprescindible seguir investigando para conocer las causas que inducen a más pérdidas gestacionales.

Objetivo

Crear un Score predictivo que ayude a valorar el futuro de los resultados gestaciones de las pacientes con EAS para poder planificar los embarazos y mejorar su tratamiento.

Pacientes y Métodos

Estudio realizado con pacientes con EAS de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet.

Las pacientes fueron seleccionadas de forma correlativa desde Junio de 2007 hasta Enero de 2013 una vez se confirmaba el embarazo. Se obtuvieron los datos de las pacientes de la base de datos de la Unidad. Se realizó análisis estadístico univariante y multivariante, creando el Score con este último. Posteriormente se determinó a través de curva ROC el punto de corte con mejor perfil de Sensibilidad y Valor Predictivo Negativo.

Posteriormente, se obtuvo otra población similar de validación entre Febrero de 2013 hasta Diciembre de 2015. Usando el Score y el punto de corte seleccionado, se valoró la equivalencia en Sensibilidad y Valor Predictivo Negativo.

Resultados

Se obtuvieron datos de 216 embarazos, con un 19,4% de pérdidas gestacionales. Se ha identificado como variables incluidas en el análisis multivariante: Edad gestacional, Abortos Previos, positividad para Anticoagulante Lúpico y positividad para Anticardiolipina IgG. El Score queda de la siguiente manera: **$1,1 \times \text{Edad}/29 + 2,5 \times \text{Anticoagulante Lúpico positivo} + 4 \times \text{Anticardiolipina IgG positivo} + 3 \times \text{Aborto Previo}$** .

Para un punto de corte de 6,5 puntos, se ha obtenido una sensibilidad de 0,74 y un valor predictivo negativo de 0,91. En la población de validación se obtuvieron resultados similares.

Conclusiones

El Score predictivo de pérdidas gestacionales en embarazadas con enfermedades autoinmunes y sistémicas es una herramienta útil para detectar las pacientes de más alto riesgo de pérdida gestacional, siendo necesario más poblaciones de validación del mismo.

Abstract

Introduction

Autoimmune diseases are a heterogeneous group of pathologies with systemic involvement, some of which (SLE, AFS, UCTD) may have worse gestational results.

Improvements in the diagnosis and treatment make possible for affected women to see their gestational desire fulfilled. However, it is essential to continue investigating the causes that lead in miscarriages.

Objective

Create a predictive score that helps to assess the future of the results of pregnancies of patients with autoimmune diseases to plan pregnancies and improve their treatment.

Patients and methods

Study carried out with patients with autoimmune diseases from Internal Medicine Service, Unit of Autoimmune Diseases, in the Miguel Servet University Hospital.

The patients were selected correlatively from June 2007 to January 2013 once the pregnancy was confirmed. Patient data were obtained from the Unit's database. Univariate and multivariate statistical analysis was performed, creating the Score with the multivariate results. Cut point with the best Sensitivity and Negative Predictive Value profile was determined using the ROC curve.

Validation with a similar population was obtained between February 2013 and December 2015. Using the Score and the selected cut-off point, the equivalence in Sensitivity and Negative Predictive Value was assessed.

Results

We obtained 216 pregnancies, with 19.4% of gestational losses. Variables included in the multivariate analysis: gestational age, previous miscarriages, positivity for lupus anticoagulant and positivity for IgG anticardiolipin. The Score is as follows: **$1.1 \times \text{Age} / 29 + 2.5 \times \text{Lupus anticoagulant positive} + 4 \times \text{Anticardiolipin IgG positive} + 3 \times \text{Previous Abortion}$** .

For a cut point of 6.5 points with a sensitivity of 0.74 and a negative predictive value of 0.91 was obtained. In the validation population, similar results were obtained.

Conclusions

The Pregnancy Loss Predictive Score in Autoimmune Diseases is a useful tool to detect patients with the highest risk of gestational loss, although more validation studies are needed.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Agradecimientos | 7 |
| Resumen/Abstract | 9 |
| Índice | 11 |
| Introducción | 18 |
| Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas | 19 |
| Concepto y Definición | 19 |
| Reseña histórica de las Enfermedades Autoinmunes | |
| Sistémicas y perspectiva actual | 21 |
| Principales entidades clínicas | 24 |
| <i>Lupus Eritematoso Sistémico (LES)</i> | 24 |
| Prevalencia e incidencia | 24 |
| Variabilidad de sexo | 25 |
| Edad e inicio de la enfermedad | 25 |
| Influencias étnicas y sociales | 26 |
| Mortalidad | 26 |
| Manifestaciones clínicas | 27 |
| Criterios diagnósticos | 28 |
| <i>Síndrome antifosfolípido (SAF)</i> | 30 |
| Criterios diagnósticos | 30 |
| Tipos de Anticuerpos Antifosfolípido | 31 |
| Manifestaciones clínicas | 33 |
| <i>Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC)</i> | 34 |

| | |
|---|------------------|
| <u>Complicaciones Obstétricas en las principales</u> | |
| <u>Enfermedades Autoinmunes Sistémicas</u> | <u>36</u> |
| <u>LES y embarazo</u> | <u>36</u> |
| <u>SAF obstétrico</u> | <u>39</u> |
| <i>Definición y condiciones generales</i> | <i>39</i> |
| <i>Patogenia</i> | <i>40</i> |
| <i>Manejo clínico del SAF obstétrico</i> | <i>41</i> |
| <u>Predictores de curso desfavorable de embarazos en EAS</u> | <u>43</u> |
| <u>Relacionados con la población general</u> | <u>43</u> |
| <i>Hipertensión Arterial</i> | <i>43</i> |
| <i>Diabetes</i> | <i>45</i> |
| <i>Tabaco</i> | <i>46</i> |
| <i>Obesidad</i> | <i>46</i> |
| <i>Edad</i> | <i>47</i> |
| <u>Propios de pacientes con EAS</u> | <u>48</u> |
| <u>Scores Clínicos de predicción de trombosis</u> | <u>52</u> |
| <u>Justificación de la Tesis</u> | <u>54</u> |
| <u>Planteamiento de la Tesis</u> | <u>56</u> |
| <u>Objetivos de la Tesis</u> | <u>58</u> |

| | |
|--|-----------|
| Pacientes y Método | 60 |
| <u>Ámbito y representatividad del estudio</u> | 61 |
| <u>Recogida de datos</u> | 61 |
| <u>Determinación de variables y modo de recogerlas</u> | 62 |
| <i>Grupos de diagnóstico</i> | 62 |
| <i>Características clínicas de los pacientes</i> | 64 |
| <i>Confirmación de embarazo</i> | 65 |
| <i>Seguimiento tras embarazo confirmado</i> | 66 |
| <i>Resultado gestacional tras el seguimiento</i> | 68 |
| <i>Complicaciones durante el embarazo</i> | 68 |
| <u>Análisis estadístico de las variables y creación</u> | |
| <u>del Score Predictivo</u> | 69 |
| <u>Validación del Score Predictivo</u> | 75 |
| Resultados | 77 |
| <u>Estudio descriptivo de la población</u> | |
| <u>con la que se crea el Score</u> | 78 |
| <u>Resultado de la Gestación</u> | 78 |
| <u>Edad</u> | 79 |
| <u>Factores de Riesgo</u> | 80 |
| <u>Grupos de diagnóstico y perfil de Autoanticuerpos</u> | 81 |
| <u>Resultados gestacionales previos</u> | 84 |
| <u>Estudio descriptivo de las variables recogidas</u> | |
| <u>durante la gestación actual</u> | 87 |
| <u>Pacientes que presentaron pérdidas gestacionales</u> | 87 |
| <u>Complicaciones durante los embarazos a término</u> | 90 |

| | |
|---|------------|
| Construcción del Score Predictivo | 95 |
| <u>Análisis univariante</u> | 95 |
| <u>Regresión logística</u> | 100 |
| <u>Curva ROC</u> | 104 |
| <u>Curva de supervivencia</u> | 113 |
| Validación prospectiva del Score | 114 |
| <u>Resultado gestacional</u> | 114 |
| <u>Edad de las pacientes</u> | 114 |
| <u>Análisis de las variables incluidas en el Score</u> | 115 |
| <u>Aplicación del Score a la población de prueba</u> | 118 |
| Discusión | 120 |
| <u>Factores asociados a mala evolución en pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas</u> | 122 |
| <u>Factores generales</u> | 122 |
| <u><i>Hipertensión arterial</i></u> | 122 |
| <u><i>Tabaco</i></u> | 123 |
| <u><i>Edad</i></u> | 123 |
| <u>Factores propios de las EAS</u> | 124 |
| <u>Comparación de pérdidas gestacionales con otros estudios</u> | 126 |
| <u>Comparación con otros Scores predictivos publicados en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas</u> | 128 |
| <u>Estudio APL-S</u> | 128 |
| <u><i>Resumen del Score APL-S</i></u> | 128 |
| <u>Estudio GAPSS</u> | 131 |
| <u><i>Resumen del estudio GAPSS</i></u> | 131 |
| <u><i>Estudios de validación del GAPSS</i></u> | 134 |

| | |
|---|------------|
| Limitaciones y Aportaciones | 139 |
| Conclusiones | 142 |
| Bibliografía | 143 |
| Anexos | 153 |
| Abreviaturas | 154 |
| Índice de Tablas | 157 |
| Índice de Gráficos | 160 |
| Modelo de seguimiento en Consulta de Embarazadas con EAS | 161 |

Introducción

Introducción

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Concepto y definición

Las enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos que patológicamente, atacan y/o lesionan múltiples células, tejidos y órganos, ocasionando una gran diversidad de manifestaciones clínicas.

Aunque la lista no es completa, en la siguiente tabla se pueden identificar las principales EAS, agrupadas en 3 grandes bloques: las Conectivopatías, las Vasculitis y un cajón de sastre que agrupa entidades de difícil clasificación:

| Enfermedades Autoinmunes Sistémicas | |
|---|--|
| Conectivopatías | Vasculitis |
| <ul style="list-style-type: none">• Lupus Eritematoso Sistémico (LES)• Síndrome de Sjögren• Dermato/Polimiositis• Síndrome Antifosfolípido (SAF)• Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo• Formas mixtas e incompletas | <ul style="list-style-type: none">• Gran vaso• Mediano Vaso• Pequeño vaso ANCA +• Pequeño vaso ANCA -• Otras: Behçet, Buerger... |
| Otras entidades | |
| Enfermedades Granulomatosas | Síndromes Autoinflamatorios |

T1: Clasificación de Enfermedades Autoinmunes

Epidemiológicamente, las Conectivopatías afectan de forma predominante a mujeres (como la mayoría de las enfermedades autoinmunes en general) y algunas como el LES, el SAF y las formas indiferenciadas de conectivopatías, inciden especialmente en mujeres jóvenes en edad fértil, por lo que, aunque son relativamente poco prevalentes, el hecho de afectar a grupos poblacionales especialmente sensibles, ha hecho de ellas un grupo nosológico importante y de especial relevancia médica.

Los avances científicos en el diagnóstico y tratamiento de las EAS en las últimas décadas han supuesto una disminución acusada de su morbilidad, especialmente en sus brotes clínicos, de forma que hoy asistimos a una mejoría en su sintomatología, complicaciones, supervivencia y calidad de vida, pero no se ha conseguido la curación completa y se han convertido en enfermedades crónicas que limitan la autonomía vital de los afectados por ellas.

Así, se sabe que muchas de las pacientes con éstas patologías, que clásicamente tenían malos resultados gestacionales en forma de abortos, pérdidas fetales, eclampsia o recién nacidos de bajo peso. Dichos problemas persisten en menor grado, pese a los avances diagnóstico-terapéuticos.

En los siguientes apartados de esta introducción se comentarán las características de las principales EAS valoradas en el trabajo que se presenta, fundamentalmente porque condicionan una importante morbilidad obstétrica.

Reseña histórica de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y perspectiva actual

Si se habla de enfermedades heterogéneas en sus manifestaciones como se verá más adelante, no podrían ser de otra manera sus inicios a lo largo de la historia⁰.

La definición técnica de las enfermedades del tejido conectivo o “conectivopatías” por excelencia se expuso inicialmente como un enunciado teórico en algunos textos, mientras que en otros se describió como un rosario de rasgos clínico-patológicos, si bien parece claro que lo único que ha perdurado de sus orígenes es la palabra *lupus*, que parece hacer referencia a la analogía entre las lesiones cutáneas de la enfermedad y las producidas por la mordedura de éste animal.

Las piezas que han ido conformando esta enfermedad surgen a raíz de las descripciones de las lesiones cutáneas fundamentalmente.

Desde el *Herpes esthiomenos* de Hipócrates hasta las recientes clasificaciones anatomopatológicas de las lesiones, a lo largo de la historia se ha desplegado un amplísimo abanico de terminologías y descripciones, atendiendo fundamentalmente a sus manifestaciones cutáneas y anatomopatológicas. De hecho el término “lupus” se acuñó genéricamente para las lesiones a nivel de la cara, pudiendo ser éstas de etiología muy variada (lesiones cancerosas, sífilis, tuberculosis o el propio lupus).

Sea como fuese, la primera acepción médica que se conoce aparece en el siglo X cuando Herbemius de Tours describe la curación del Obispo de Lieja en el santuario de San Martín y dice “...gravemente afectado por la enfermedad denominada lupus, una especie de fina línea roja quedó como señal de la cicatriz”.

Desde entonces y hasta el siglo XX las asociaciones incorrectas de la enfermedad han sido muy variadas.

Probablemente lo más lógico es pensar en la era prebacteriológica, que se trataran y describieran en su mayoría las lesiones como “enfermedad tuberculosa”, hasta que en 1933 Keil establece que esta relación era casual y no causal.

Fue en 1895 cuando Ferdinand von Hebra propone, en un intento de descripción de las lesiones cutáneas, la “seborrea congestiva” que coincide con afectación de mejillas y nariz del “lupus”, con una peculiar distribución en alas de mariposa. A raíz de esto, fue Cazavane el que introduce describe en 1851 el término Lupus Eritematoso, para esas y otras con múltiples formas de afectación cutánea (discoide, aguda y subaguda). Además, ya entonces observa el predominio femenino de que las mujeres predominan en la enfermedad, con síntomas variopintos como fiebre, alopecia, artralgias, adenomegalias e hipertensión.

Pasan los años y el cuadro se va completando: Osler y William describen las complicaciones viscerales entre 1895 y 1903. Finalmente en 1954, una vez realizadas ya descripciones concisas anatomopatológicas, Harvey establece el nombre definitivo de Lupus Eritematoso Sistémico.

La eclosión de la enfermedad se produce en la década de 1950 con el diagnóstico de 44 casos en 2 años en el Los Ángeles Country Hospital, comenzándose la investigación masiva de la enfermedad.

Había sido en 1947 cuando Hargraves descubre la célula conocida como LE, presente en médula ósea de los pacientes afectados. Tras los primeros análisis, concluyen que para la formación de ésta existen unos mecanismo de factores séricos que reaccionan contra determinados elementos nucleares, lo que conduce a la aparición de restos nucleares fagocitados por linfocitos polimorfonucleares. Este anticuerpo es una IgG y el antígeno una nucleoproteína DNA-histona. Será a partir de 1957 con la aparición de la inmunofluorescencia indirecta, llegando hasta las técnicas más actuales, cuando se empieza a descubrir los diferentes autoanticuerpos presentes en la enfermedad.

Así mismo, según se fueron conociendo y demostrando las características de la enfermedad se iban probando diversos tratamientos: desde las mezclas de infusiones zarzaparrilla con mercurio de Cazenave hasta los derivados de la quinina en los años 50.

En este punto, merece atención la otra gran entidad de la que trata nuestro trabajo: el síndrome Antifosfolípido. Su historia va de la mano de la del lupus, pero no será hasta 1983 cuando Hughes publica su artículo en el que describe un grupo de pacientes con lupus, trombosis y abortos de repetición, relacionándolo con la presencia de anticoagulante lúpico.

A principios de los años 50, Moore informó de la existencia de pacientes que presentaban reactividad en los test de VDRL en ausencia de infección por treponemas. Esta falsa positividad fue dividida en aguda o crónica, donde se encontraban pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, en particular el lupus eritematoso sistémico hasta en un 10 - 20% de los casos.

Por otro lado, en 1952, Hasegawa y Long demostraron en cinco pacientes que la serología falsa positiva podía preceder al lupus por varios años antes incluso de la aparición de cualquier manifestación clínica de la enfermedad. El impacto de esta asociación fue tan importante que la presencia de VDRL falsamente positivo fue incluida dentro de los criterios diagnósticos de LES a principios de los años 70.

Paralelamente Conley había descrito en 1948 la presencia de un anticoagulante circulante que bloqueaba la conversión de protrombina a trombina, al que en 1952 el propio Conley y Hartmann describieron e introdujeron el término denominó “anticoagulante lúpico”.

Volviendo a 1983 y a Huges, éste enfatizó en que tenía pacientes con trombosis que eran serológicamente un grupo homogéneo pero claramente diferenciado de los casos típicos de lupus, como para ser considerados una entidad diferente.

Sus manifestaciones clínicas más características de este grupo de pacientes eran fenómenos trombóticos en ocasiones múltiples, abortos espontáneos, enfermedad neurológica, trombocitopenia y livedo reticularis. Con esta descripción, producto de cuidadosas observaciones clínicas combinadas con los datos analíticos y de laboratorio asociados, Hughes sentaba el concepto de SAF que con algunas modificaciones persiste aún en nuestros días.

Las enfermedades autoinmunes cada vez se conocen más en la sociedad en general y dentro de los profesionales sanitarios en particular. Probablemente no se deba esta situación a la gran capacidad de comunicación de los médicos, la cual a veces puede resultar cuanto menos escasa, sino a la publicidad y la prensa de divulgación general dado que existen personajes conocidos diagnosticados de estas enfermedades.

Hoy, con la simple búsqueda en Google de términos como “famosos lupus”, se obtienen miles de referencias a blogs o páginas de internet que nos llevan a descubrir la enfermedad en Selena Gómez (cantante/actriz de 26 años y con afectación renal), Seal (cantante de raza negra de 54 años con lupus discoide en cara y cuero cabelludo), Lady Gaga (cantante de 31 años diagnosticada de “fibromialgia” pero con perfil de autoanticuerpos de lupus) o incluso el mismísimo Michael Jackson.

No cabe duda que gracias al irreverente Dr. House y su famoso “It’s never lupus” es una enfermedad que se puso de moda y que la sociedad ha empezado a conocer.

Por este motivo creemos que, en la era de la información y el conocimiento global, es bueno querer saber más y conocer mejor las características de los pacientes, en este caso embarazadas con enfermedades autoinmunes, para poder informarles mejor y con más garantías.

Queda aún un amplio camino por recorrer en la investigación de éstas enfermedades. Se repasará a continuación lo que se sabe de ellas y posteriormente se expondrá nuestra aportación.

Principales entidades clínicas

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

El LES es la enfermedad autoinmune por excelencia del trastorno sistémico, con una gran variabilidad en las formas de presentación y que puede afectar a casi todos los órganos, aparatos y sistemas del ser humano.

Gracias a su mejor conocimiento y a la generalización de la determinación de los anticuerpos antinucleares (ANA) en los laboratorios, hoy ha dejado de ser una considerada una enfermedad infrecuente o raro como se verá en el siguiente apartado.

No hay pruebas de laboratorio o un cuadro clínico específico, por lo que su diagnóstico es siempre clínico, apoyándose en criterios de clasificación que no fueron establecidos para la práctica clínica sino para trabajos de investigación.

Se sabe que existen enfermos con síntomas, signos y un perfil de autoanticuerpos sugerentes de la enfermedad pero que no reúnen suficientes criterios para establecer el diagnóstico; por otro lado, también se encuentran otros pacientes que sí reúnen criterios y cuyo diagnóstico es cuestionable .

Prevalencia e incidencia

La incidencia del LES en la población general en Estados Unidos¹, Latinoamérica², Europa³ y Asia⁴ oscila entre 1 y 25 casos por 100000 habitantes. Esta gran variabilidad en la tasa de incidencia se debe en parte a los problemas metodológicos de selección de casos dado que los criterios diagnósticos se han ido modificando a lo largo de los años.

Uramoto⁵ en 1999 fue el autor que señaló que en Estados Unidos la incidencia del LES se había triplicado en las últimas décadas, lo que se corroboró más tarde en otras áreas geográficas.

Probablemente este aumento de la incidencia refleja el mejor conocimiento de la enfermedad, la inclusión de casos más leves y la mejoría en los métodos de captura de los casos.

En España se han realizado dos grandes estudios: el primero en Asturias⁶ que objetivó una Incidencia de 1,86 casos por cada 100000 habitantes, y otro en Galicia⁷ siendo de 3,6 por 100000 habitantes.

Variabilidad de sexo

El LES es mucho más frecuente en mujeres, con ratios mujeres/hombres de 6-14:1. La mayor prevalencia del LES en mujeres está relacionada con el papel de las hormonas sexuales femeninas en la patogenia de la enfermedad. Esta influencia hormonal ha quedado demostrada en modelos murinos.

Clínicamente se observa mayor incidencia del LES en la edad reproductiva y existe mayor riesgo de tener brotes de actividad coincidiendo con los cambios hormonales, como en la gestación⁸, la toma de anticonceptivos hormonales o el tratamiento hormonal sustitutivo.

Los hombres representan sólo entre el 4 y 22% de todos los casos de LES⁹. Se diferencian clínicamente en que desarrollan la enfermedad en edades más tardías, tienden a presentar más serositis y mayor afectación renal y menor fotosensibilidad o aftas bucales. Globalmente tienen peor pronóstico que las mujeres¹⁰.

Edad e Inicio de la enfermedad

El LES es una enfermedad típicamente de mujeres jóvenes premenopáusicas⁸, pese a que puede aparecer en cualquier edad, desde recién nacidos a ancianos.

En general, las manifestaciones clínicas surgen entre los 15 y 40 años, con una edad promedio entre los 29 y los 32¹¹.

La edad tiene un efecto modulador en la forma de presentación clínica. Característicamente en los niños tiende a debutar con un cuadro clínico muy florido, lo que contrasta con los pacientes mayores de 55 años que suelen tener manifestaciones clínicas más leves.

Influencias étnicas y sociales

Existe una mayor susceptibilidad para desarrollar un LES en ciertos grupos étnicos ya que es más frecuente en pacientes de origen no caucásico^{3,12}, como los afroamericanos, hispanos¹³ o amerindios, asiáticos y aborígenes de Australia. Además de observarse una incidencia superior, tienen peor pronóstico con mayor actividad, daño acumulado y mortalidad. En estos grupos étnicos el LES también se comporta de forma diferente, desarrollando más afectación hematológica, neurológica y renal¹².

Estas diferencias que se encuentran entre los diferentes grupos étnicos orientan a una predisposición genética, si bien los factores genéticos son difíciles de separar de los factores socioeconómicos o medioambientales.

Parece claro que los factores sociales también son importantes, al menos en la evolución de la enfermedad. La gravedad y mortalidad del LES se incrementa de forma inversa al estatus socioeconómico, de forma que la pobreza es un factor predictor de mortalidad más importante que el origen étnico en los pacientes lúpicos¹⁴.

Un nivel socioeconómico bajo reflejaría menor educación y una peor adherencia y posibilidad de acceder a los tratamientos y cuidados médicos¹⁵.

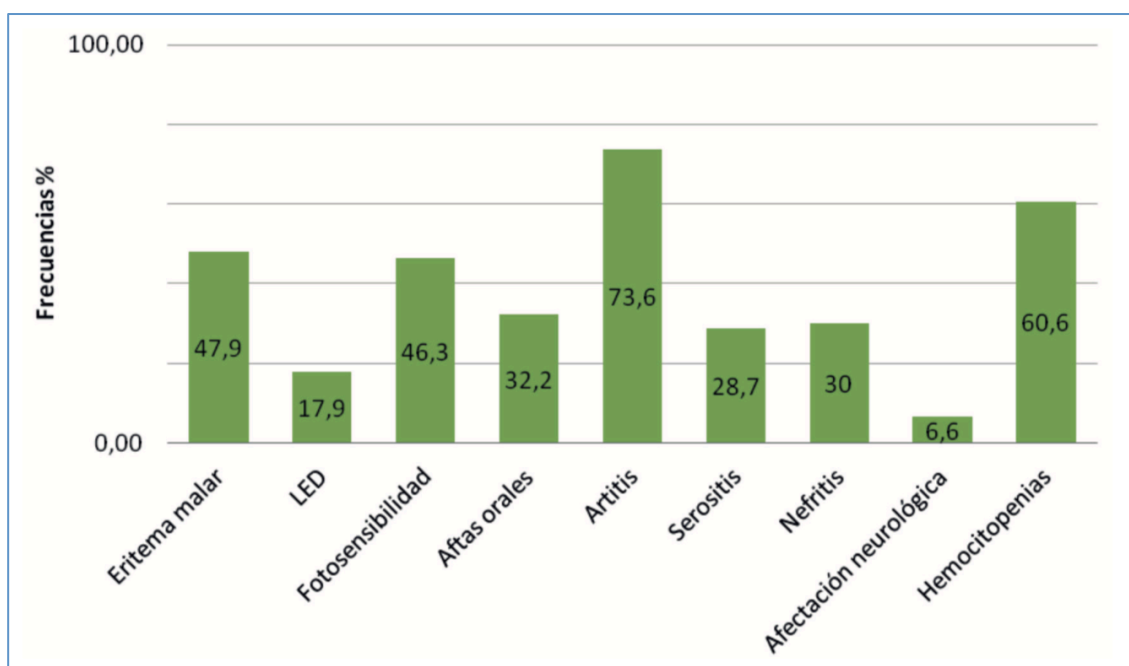
Mortalidad

El LES se consideraba una enfermedad mortal durante la primera mitad del siglo XX. Los primeros estudios de supervivencia reflejaban una mortalidad cercana al 50% a los 5 años tras el diagnóstico dado que no se utilizaban aún esteroides para su tratamiento.

En las series actuales, la supervivencia alcanza e incluso supera el 90% a 5 y 10 años de seguimiento^{16,17}.

Manifestaciones clínicas

Si bien son muy variadas, se recogen en la siguiente gráfico del estudio de J. Gómez¹⁸ las más frecuentes en población española.



G1: Manifestaciones Clínicas del LES

Criterios diagnósticos

Los criterios más aceptados son los realizados en 1982¹⁹ y posteriormente revisados en 1997²⁰, donde se debe reunir en el momento del diagnóstico o a lo largo de la evolución al menos 4 de los 11 criterios.

| Criterio | Definición |
|-------------------------|---|
| Eritema malar | Mácula o pápula eritematosa fija a nivel malar con tendencia a afectar el surco nasolabial |
| Lupus discoide | Máculas con escamas adherentes que se extienden a los folículos pilosos; cicatrices atróficas en las lesiones en evolución |
| Fotosensibilidad | Eritema inducido por la exposición solar, referido por el paciente o visto por el médico. |
| Aftas orales | Úlceras orales o nasales, generalmente indoloras, objetivadas por un médico. |
| Artritis | Poliartritis no erosiva que afecta al menos a 2 o más articulaciones periféricas, con tumefacción o derrame articular. |
| Serositis | a.- Pleuritis, dolor pleurítico o frote pleural o bien demostración de derrame pleural, o b.- Pericarditis demostrada por ECG, frote o demostración de derrame pericárdico |
| Nefropatía | a.- Proteinuria persistente > 0,5 g/d o >3+ si no se ha realizado cuantificación, o b.- Cilindros celulares, hemáticos, granulares o mixtos. |
| Afectación neurológica | a.- Convulsiones, en ausencia de fármacos o alteraciones metabólicas que las justifiquen, o b.- Psicosis, en ausencia de alteraciones metabólicas que lo expliquen. |
| Afectación hematológica | a.- Anemia hemolítica con reticulocitosis, o b.- Leucopenia: < 4000/mm ³ , o c.- Linfopenia: < 1500 /mm ³ , o d.- Trombopenia: < 100,000 /mm ³ en ausencia de fármacos. |
| Alteración inmunológica | a.- Anticuerpos anti DNAs: anticuerpos frente a DNA nativo a título positivo o b.- Anticuerpos anti Sm. c.- Anticuerpos antifosfolípido positivos: 1) anticuerpos anticardiolipina IgM o IgG a título significativo, 2) test de anticoagulante lúpico positivo realizado mediante una prueba estandarizada, ó 3) Falso reactor de lúes confirmado en 2 determinaciones separadas 6 meses, confirmada mediante pruebas treponémicas. |
| ANA | Cualquier título positivo mediante inmunofluorescencia o método alternativo en cualquier momento de la enfermedad, en ausencia de fármacos que puedan inducirlos. |

T2: Criterios Diagnósticos de LES de 1997

Posteriormente en el año 2012 se crearon los criterios SLICC²¹ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), mucho más amplios y con 17 ítems de los cuales se deben cumplir 4 (al menos 1 clínico y 1 analítico). No obstante, estos criterios han sido menos aceptados y su uso de momento no está muy extendido en la clínica. Han surgido algunas revisiones de los mismos²² como se puede ver a continuación en la siguiente tabla.

| Criterios clínicos | |
|--|--|
| 1. | Lupus cutáneo agudo, incluyendo eritema malar, lupus buloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica, eritema maculopapular y eritema fotosensible, todo ello en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo |
| 2. | Lupus cutáneo crónico, incluyendo eritema discoide clásico, localizado, generalizado, lupus verrucoso hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus de mucosas, <i>lupus tumidus</i> , <i>chillblains</i> lupus y lupus discoide/liquen plano overlap |
| 3. | Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o úlceras nasales (en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behçet, infecciones por herpesvirus, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas) |
| 4. | Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas, como alopecia areata, fármacos, ferropenia o alopecia androgénica |
| 5. | Sinovitis que afecta a dos o más articulaciones |
| 6. | Serositis en forma de: <ul style="list-style-type: none"> △ Pleuritis típica durante más de un día, o derrame pleural, o roce pleural △ Pericarditis típica, o derrame pericárdico, o roce pericárdico, o pericarditis por electrocardiograma En ausencia de otras causas como infecciones, uremia o síndrome de Dressler |
| 7. | Renal: cociente proteína/creatinina (o proteinuria de 24 horas) de más de 500 mg/24 horas, o cilindros celulares hemáticos |
| 8. | Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas, como vasculitis), mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas, como vasculitis, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas tóxicas/metabólicas, uremia, fármacos) |
| 9. | Anemia hemolítica |
| 10. | Leucopenia ($\leq 4.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como síndrome de Felty, fármacos, hipertensión portal o Linfopenia ($\leq 1.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como corticosteroides, fármacos e infección |
| 11. | Trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión, en ausencia de otras causas, como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica-trombótica |
| Criterios inmunológicos | |
| 1. | ANA positivos |
| 2. | Anti-ADN positivos (o \geq dos veces el rango de referencia, si son determinados por la prueba de Elisa) |
| 3. | Anti-Sm positivos |
| 4. | AAF positivos: anticoagulante lúpico presente, títulos medios-altos de anticuerpos anticardiolipina (isotipos IgA, IgG, o IgM) o positividad para anti- β_2 -glicoproteína I (isotipos IgA, IgG, o IgM) |
| 5. | Hipocomplementemia (C3, C4, CH50) |
| 6. | Prueba de Coombs directa, en ausencia de anemia hemolítica |
| <p>(*) El paciente debe cumplir al menos cuatro criterios, incluyendo un criterio clínico y un criterio inmunológico o presentar una nefropatía lúpica en la biopsia renal con ANA o anti-ADN positivos.</p> <p>AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ANA: anticuerpos antinucleares.</p> | |

T3: Criterios Diagnósticos de LES de 2012

Síndrome Antifosfolípido (SAF)

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es un trastorno de origen autoinmune caracterizado por la aparición de trombosis arteriales y venosas y/o la presencia de complicaciones obstétricas y analíticamente por la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF). Los AAF son un grupo heterogéneo de anticuerpos con especificidad para el complejo fosfolípidos-proteínas plasmáticas con afinidad para los fosfolípidos aniónicos.

La positividad para estos autoanticuerpos supone un elemento diagnóstico pero también pronóstico para la enfermedad.

Criterios diagnósticos

En el año 1999 se establecieron los criterios de clasificación del SAF de Sapporo, siendo posteriormente modificados en el año 2006²³ en lo que se conoce como los criterios de Sydney. A continuación se señalan estos criterios, teniendo que cumplirse al menos 1 analítico y 1 clínico para su diagnóstico.

| | |
|-----------------------------|---|
| Criterios clínicos | <ul style="list-style-type: none">• Trombosis arterial o venosa o de pequeño vaso, con evidencia radiológica o histológica de la misma. La trombosis superficial no se incluye como criterio.• Complicaciones obstétricas: presencia inexplicada de una muerte fetal > semana 10 de un feto morfológicamente normal, o una o más nacimientos prematuros antes de la semana 34 debido a eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria, o 3 o más abortos precoces(<semana 10) no explicados por anomalías cromosómicas maternas o paternas o causas maternas hormonales o anatómicas. |
| Criterios analíticos | <ul style="list-style-type: none">• Presencia de AAF, determinados en 2 o más ocasiones con 12 semanas de diferencia, de:<ul style="list-style-type: none">– Anticuerpos anticardiolipina IgG/IgM a títulos moderados/altos (>40 GPL o MPL o > P99) que considere el laboratorio.– Ac antiB2Glicoproteína IgG/IgM a un título mayor del P99 para el laboratorio, testado según los procedimientos recomendados.– Actividad anticoagulante lúpico detectada según lo establecido en las guías |

T4: Criterios Diagnósticos de SAF

No obstante, aparte de las manifestaciones clínicas incluidas en los criterios de Sydney, no hay que olvidar que existe otra serie de cuadros clínicos vinculados al síndrome, como son la trombocitopenia, lesiones valvulares cardíacas, manifestaciones neurológicas de diversa índole o cuadros cutáneos. Es importante resaltar en este punto que es posible encontrar anticuerpos antifosfolípido fuera del SAF. De esta manera, están presentes en el contexto de otras enfermedades autoinmunes sistémicas: su aparición es especialmente frecuente en el LES, donde hasta un 30% de los pacientes muestra positividad para el AL y hasta casi un 50 % para aCL.

Tipos de Anticuerpos Antifosfolípido

A continuación se describen los 3 anticuerpos antifosfolípido²⁴ con los que se cuenta en nuestro centro, los cuales están incluidos en los criterios diagnósticos de SAF.

- **Anticoagulante Lúpico (AL):**

Como se ha comentado previamente en los años 50 se describen pacientes con LES y test de sífilis falsamente positivo, junto a trastornos de la coagulación que aumentaban el tiempo de la misma. Además, in vitro, se identificaba un factor anticoagulante plasmático que no corregía tras añadir plasma normal.

Posteriormente, los investigadores se percataron de que ese factor anticoagulante se asociaba más bien a fenómenos trombóticos que hemorrágicos en los pacientes con lupus en que había sido descrito. Finalmente, el término anticoagulante lúpico (AL) fue acuñado para designar al inhibidor de la coagulación que impedía la activación de la protrombina por la protrombinasa y que había sido descubierto en el plasma de pacientes con lupus.

Para determinar su presencia se deben realizar tres pasos:

1. Demostración de una prueba de detección de hemostasia prolongada dependiente de fosfolípidos. Las pruebas de detección comúnmente utilizadas incluyen el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) y un tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) que se ha optimizado para este propósito.
2. La mezcla de plasma del paciente con plasma normal no corrige las pruebas de detección prolongada. Esto elimina la posibilidad de que la prolongación de la prueba de detección se deba a una deficiencia del factor de coagulación.
3. Evidencia de que la actividad inhibitoria es dependiente de fosfolípidos: esto se consigue mediante la adición de una fuente de fosfolípidos o plaquetas, con la consiguiente corrección del tiempo de coagulación.

- **Anticuerpos Anticardiolipina (aCL)**

El test para la detección de los aCL fue desarrollado en el año 1983. Prácticamente desde el desarrollo del test comenzaron los problemas en su interpretación. De hecho, se obtenían resultados positivos en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes sistémicas, así como en otras enfermedades, sin que los pacientes presentasen trombosis o pérdidas fetales.

No obstante, parecía claro que aquellos pacientes con títulos elevados eran más proclives a presentar trombosis, mientras que aquellos con títulos bajos obedecían a menudo a falsos positivos.

Para la detección de estos anticuerpos se utilizan los test tipo ELISA para sus formas IgM e IgG.

- **Anti β -2-Glicoproteína I (A β 2GP-I)**

La β 2GP-I es un miembro de la familia de las proteínas de control del sistema del complemento y es considerado como un inhibidor natural de la coagulación.

Los anticuerpos A- β 2GP-I son una población heterogénea de anticuerpos contra diferentes dominios de esta proteína. La determinación de los anticuerpos por ELISA para sus formas IgM e IgG constituye un test de elevada especificidad para el SAF.

Manifestaciones clínicas

Las trombosis son, junto con las complicaciones obstétricas, las principales manifestaciones clínicas del SAF²⁵.

Las trombosis en el SAF pueden aparecer en cualquier territorio vascular (arterial, venoso o de pequeño vaso) y afectar a todos los órganos y sistemas del organismo²⁶.

Sin embargo, no todas las manifestaciones clínicas son igualmente frecuentes. Hay que destacar que en muchas de las más inhabituales la relación real con los AAF es dudosa, basada en estudios antiguos²⁷ que encontraron asociaciones estadísticas con la presencia aCL.

| Frecuentes (más del 20%) | |
|---|--|
| Tromboembolismo venoso Trombocitopenia Abortos /Muerte fetal Deterioro cognitivo leve | Ictus/AIT Livedo reticularis Migraña |
| Menos frecuente (10% al 20%) | |
| Valvulopatía cardíaca Preeclampsia / eclampsia Anemia hemolítica | Enfermedad arterial coronaria Prematuridad |
| Infrecuente (menos del 10%) | |
| Epilepsia Demencia vascular Trombosis de la arteria/vena retina Hipertensión pulmonar Úlceras en extremidades | Corea Amaurosis fugax microangiopatía trombótica renal Isquemia mesentérica Gangrena digital |
| Raro (menos del 1%) | |
| Hemorragia glándula suprarrenal Mielitis transversa | Síndrome de Budd-Chiari Síndrome antifosfolípido catastrófico |

T5: Manifestaciones Clínicas de SAF

Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC)

Como recogen en su reciente artículo de Andrew Kelly y Richard S. Panush²⁸ “la esencia de la medicina es la incertidumbre”. En efecto, la práctica clínica diaria refleja un dilema muy habitual en medicina: la dificultad de etiquetar a aquellos pacientes cuyas características clínicas desafían el diagnóstico simple de acuerdo con la comprensión contemporánea.

Así, en nuestras consultas de EAS algunos pacientes con sospecha de conectivopatía tienen manifestaciones de más de una entidad nosológica, mientras que otros no muestran hallazgos que satisfagan los criterios de diagnóstico para ninguna de las EAS actualmente reconocidas y así hasta un 25% de los pacientes con rasgos de enfermedades autoinmunes que no pueden ser englobadas en una entidad definitiva²⁹. Además, la mayoría de estos pacientes permanecerán indiferenciados durante al menos los siguientes 5 a 10 años de seguimiento³⁰.

Se considera que estos pacientes tienen conectivopatías difusas o indiferenciadas que no pueden ser catalogadas dentro de una entidad clara pero que, a efectos prácticos, pueden tener los mismos síntomas y complicaciones que los demás grupos de pacientes. Por ello, se pueden beneficiar de los controles e incluso tratamientos de los que tienen suficientes criterios de EAS de forma que es posible que permanezcan mucho tiempo como EITC e incluso no lleguen a desarrollarse nunca el cuadro florido que define una EAS concreta.

Podría considerarse erróneo dejar en el limbo diagnóstico a tantos pacientes. No obstante, como se señala en el artículo mencionados anteriormente²², un diagnóstico implica un nivel de certeza en la decisión de etiquetar una afección y en el proceso fisiopatológico. Las etiquetas de diagnóstico incorrectas no solo pueden conducir a cursos de acción inadecuados, sino que también pueden afectar negativamente nuestra capacidad de volver a evaluar críticamente nuestras creencias por lo que mantener el grado de incertidumbre parece adecuado si el diagnóstico no es claro.

En la siguiente tabla se recogen los criterios para poder incluir o excluir a los pacientes dentro del grupo EITC. No están validados pero si extraídos de estudios relevantes que nos permiten entender esta categoría con más facilidad.

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN CLÍNICOS | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LABORATORIO |
|--|--|--|
| | Aplicables al inicio de la enfermedad | |
| <p>1. Signos y síntomas sugestivos de conectivopatía pero sin cumplir los criterios diagnósticos o de clasificación para ninguna de las conectivopatías definidas (los previamente establecidos para lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, polimiositis o dermatomiositis, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren) durante al menos 3 años.</p> <p>Si la duración de la enfermedad es menor de 3 años, los pacientes se pueden definir como conectivopatía precoz (early UCTD).</p> <p>2. Presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en al menos dos determinaciones.</p> <p>Adaptado de Mosca et al³¹ and Doria et al³⁰.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Rash malar • Lupus cutáneo subagudo • Lupus discoide • Esclerosis cutánea • Rash en heliotropo • Pápulas de Gottron • Artritis erosiva | <ul style="list-style-type: none"> • Anti-dsDNA • Anti-Smith • Anti-U1-RNP • Anti-Scl70 • Anticentrómero • Anti-La/SSB • Anti-Jo1 • Anti-Mi2 |

T6: Criterios de EITC

El interés por este grupo radica en que, dentro del seguimiento de las series publicadas^{32,33} se ha visto que, si bien hasta el 50% de estos pacientes no avanza hacia ninguna enfermedad concreta, un amplio número de los que si lo hace durante el seguimiento acaba siendo LES. Si a esto se suma que las pacientes con EITC en seguimiento durante el embarazo tienen más complicaciones y brotes de la enfermedad, la necesidad de seguimiento se convierte en una realidad³⁴.

Complicaciones Obstétricas en las principales Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

En el siguiente apartado se va a comentar la necesidad de conocer las dificultades que puede sufrir una paciente con EAS a la hora de quedarse embarazada y lograr que el resultado gestacional sea un recién nacido vivo.

Como ya se ha comentado, en las mujeres, sobre todo en edades fértiles, son más frecuentes los síntomas de LES y EITC, dado que muchas de las pacientes catalogadas así desarrollarán un LES. Añadiendo a esto que uno de los criterios de SAF son los abortos, conocido como SAF obstétrico, es imprescindible aclarar algunos aspectos clave de estos trastornos.

LES y embarazo

Si bien el LES no produce alteraciones en la fertilidad de las pacientes, si que es necesario saber que existen algunos factores que pueden afectarla³⁵:

1. La edad materna: al igual que en el resto de la población, el deseo concepcional surge más tarde.
2. Dosis acumulada de fármacos potencialmente tóxicos para las células germinales: este sería el caso de la Ciclofosfamida, donde se ha visto que las pacientes de más de 32 años están más expuestas a fallo ovárico habiendo recibido éste fármaco³⁶.
3. Complicaciones a las que es expone una paciente con LES durante el embarazo:
 - a. De 2 a 8% de los embarazos se complican con hipertensión o pre-eclampsia, lo cual es una causa importante de morbi-mortalidad materna y fetal.
 - b. El riesgo de diabetes gestacional, hipertensión pulmonar³⁷, insuficiencia renal, enfermedad tromboembólica venosa y accidentes cerebrovasculares pueden ser entre dos y ocho veces más frecuentes en las pacientes con LES que en la población general³⁸.
 - c. Los recién nacidos prematuros o con restricción del crecimiento intrauterino son de dos a cuatro veces más frecuentes en mujeres con LES que en la población general.

En el estudio PROMISSE³⁹ de 389 pacientes con LES inactivo o con bajos niveles de actividad al momento de la concepción mostró un 81% de los embarazos sin complicaciones, 5% muerte fetal y 3% con brote de LES. Los resultados obstétricos adversos fueron menos frecuentes en las pacientes de raza blanca caucásica, con Anticoagulante Lúpico negativo, con niveles de actividad bajos, sin hipertensión arterial y sin trombopenia.

Se admite actualmente que el embarazo supone un aumento del riesgo de sufrir un brote lúpico⁴⁰, particularmente en aquellas pacientes con actividad cercana al momento de la concepción⁴¹. La presencia de brote lúpico durante el embarazo es una complicación mayor tanto para la madre como para el feto.

Para la madre porque, si bien la mayoría de los brotes suelen ser de moderada severidad, pueden producirse manifestaciones graves. Además, la presencia de brote lúpico durante el embarazo se ha asociado con acumulación de daño orgánico irreversible, a lo que se agrega que el arsenal terapéutico se reduce durante el embarazo por su poder teratogénico⁴⁷.

Para el feto, porque se ha relacionado la presencia de actividad lúpica materna con aumento del riesgo de abortos, muerte perinatal y prematuridad.

Se requiere que la enfermedad esté en remisión durante un largo período, en general 6 meses^{42,43}, que puede ser mayor en situaciones de afección orgánica grave como la renal o la neurológica⁴⁴.

En caso de producirse una reactivación de la enfermedad durante el embarazo, las posibilidades de tratamiento se ven considerablemente reducidas por motivos de toxicidad fetal⁴⁵:

- Brotes leves a nivel cutáneo o articular pueden manejarse con pequeños incrementos de 5 mg/d de la dosis de prednisona. Es deseable, como norma general pero particularmente en el embarazo, no sobrepasar los 30 mg/día de prednisona.
- Los pulsos de metilprednisolona son particularmente útiles en situaciones de mayor actividad o afección de órganos vitales como el riñón.
- La azatioprina, así como la ciclosporina y el tacrolimus, estos últimos con determinación de niveles plasmáticos, pueden utilizarse para el tratamiento de pacientes con brotes más graves y como ahorradores de esteroides.
- La utilización de inmunoglobulina en situaciones más graves como la nefritis lúpica con proteinuria nefrótica o fracaso renal, nos puede permitir ganar tiempo de cara a permitir la progresión del embarazo y la mayor maduración fetal.

Hay que recordar que la vida de la madre es prioritaria, y que puede ser necesario terminar el embarazo de forma prematura para poder administrarle el tratamiento adecuado.

Se debe advertir a las mujeres que la interrupción de los medicamentos utilizados para controlar la actividad de la enfermedad aumenta el riesgo de brote de lupus y complicaciones durante el embarazo. Idealmente, las mujeres que consideran la concepción deben mantenerse con medicamentos que son compatibles con el embarazo y deben continuarlos durante toda la gestación.

SAF obstétrico

Definición y condiciones generales

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) se asocia con diversas complicaciones maternas y fetales.

Dentro de las maternas, destaca la pre-eclampsia, eclampsia y el desprendimiento prematuro de placenta (*abruptio placentae*).

En las fetales, destacan los abortos recurrentes, la muerte fetal y la prematuridad, pero también puede aparecer retraso en crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria⁴⁶.

Debe tenerse presente que las manifestaciones trombóticas y obstétricas pueden coexistir en un 2,5 a 5% de los casos.

Durante el embarazo y el puerperio aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, por lo que, en principio, ese riesgo debería ser aún mayor en las mujeres portadoras de AAF. Sin embargo, no todos los pacientes con AAF o SAF comparten el mismo perfil de riesgo, sino que esto está en relación al perfil clínico e inmunológico de cada paciente⁴⁷.

Se ha determinado que los resultados obstétricos son peores en pacientes que han tenido una muerte fetal previa y en aquellas que han presentado trombosis⁴⁸.

En relación al perfil inmunológico, el AL es el principal predictor de trombosis, de pérdidas fetales recurrentes antes de la semana 24 de gestación y es, en general, el anticuerpo cuya positividad más se asocia con malos resultados obstétricos⁴⁹.

Del mismo modo, la positividad de anticuerpos ACL en su isotipo IgG aumenta el riesgo de pérdidas fetales recurrentes precoces y tardías. En cambio la variedad IgM sólo se ha asociado con pérdidas tardías.

Por el contrario, los anti-β2GPI no se han asociado claramente con malos resultados obstétricos.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que la concomitancia de dos o más anticuerpos y más aún, la presencia de tres anticuerpos (denominada “triple positividad”) constituye un factor de riesgo adverso en relación a los resultados obstétricos⁵⁰. La presencia de títulos medios-altos de ACL también se ha relacionado con alto riesgo de desarrollo de pre-eclampsia.

Patogenia

La presencia de AAF representa la causa tratable adquirida más frecuente de pérdidas fetales recurrentes y de complicaciones obstétricas.

Se han propuesto distintos mecanismos responsables de las manifestaciones obstétricas asociadas al SAF basándose en la heterogeneidad de las lesiones histológicas observadas.

1. Trombosis Placentaria

Inicialmente, el principal mecanismo patogénico señalado como origen de la morbilidad obstétrica en pacientes con SAF, fue la disfunción del intercambio sanguíneo materno-fetal, como resultado de una tendencia protrombótica a nivel de la vasculatura útero-placentaria.

Los datos que apoyan esta hipótesis surgen de la observación en el examen histológico de los restos placentarios donde se han evidenciado trombosis e infartos⁵¹. Sin embargo, estos hallazgos no se detectan en la mayor parte de las muestras de fetos y placentas procedentes de pacientes con SAF⁵².

2. Mecanismo inflamatorio

La regulación de la respuesta inmune materna tiene lugar durante la implantación embrionaria con el objeto de permitir la adecuada progresión de la gestación³².

En modelos experimentales en animales se ha observado que distintos mediadores proinflamatorios como citoquinas proinflamatorias, quemoquinas y complemento, desempeñan un papel fundamental en las pérdidas fetales inducidas por AAF⁵³.

Desde el punto de vista clínico, la contribución de los fenómenos inflamatorios en el contexto de las pérdidas fetales recurrentes asociadas a AAF justificaría el efecto beneficioso de los corticoesteroides como tratamiento profiláctico de dichas complicaciones.

No obstante, a día de hoy no existen datos inmunohistológicos concluyentes acerca de la activación del complemento en restos placentarios de mujeres con SAF.

3. Disfunción Celular

Los AAF, en particular los A-β2GPI, ejercen un efecto directo sobre el trofoblasto dando lugar a un incremento de la apoptosis y de proliferación

anómala, disminución de la liberación de gonadotropina coriónica humana, de la invasividad y de la expresión de moléculas de adhesión³³.

La placentación es un proceso dinámico y complejo caracterizado por la expresión y regulación de moléculas de adhesión en la superficie celular, activación de una matriz de metaloproteinasas y angiogénesis. Se ha demostrado que la expresión de determinadas integrinas y cadherinas a nivel de trofoblasto puede verse afectada por la acción de los AAF afectando a la invasividad decidual⁵⁴.

Asimismo, se ha observado que los AAF, en particular los A- β 2GPI, reaccionan también con las células del estromal a nivel decidual, afectando por lo tanto también a la cara maternal de la placenta. Los A- β 2GPI policlonales y monoclonales pueden unirse a las células estromales e inducir un fenotipo proinflamatorio³².

Manejo clínico del SAF obstétrico

El tratamiento del SAF obstétrico ha cambiado sustancialmente la evolución de las pacientes, tanto en lo que respecta a las complicaciones maternas como fetales.

La recomendación más aceptada es la combinación de aspirina (AAS) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) en todas las pacientes con morbilidad obstétrica previa.

Sin embargo, los resultados de los estudios realizados son discordantes^{55,56,57}, debido en parte a discrepancias clínicas e inmunológicas. Entre otras, la inclusión de mujeres con abortos de repetición frente a muertes fetales, los diferentes perfiles de AAF y sus métodos de detección o la inclusión en algunos estudios de pacientes con otras trombofilias.

La literatura dispone de series de casos⁵⁵ de SAF obstétrico tratado con éxito con aspirina en monoterapia, así como la experiencia acumulada de unidades de referencia en este campo.

Existen además otros motivos para utilizar siempre aspirina en mujeres embarazadas con SAF, independientemente del resto de tratamientos que reciba la paciente. Por un lado, la aspirina de inicio preconcepcional ha sido uno de los factores asociados de forma independiente al éxito final del embarazo⁵⁶.

Por otro, un metaanálisis⁵⁷ confirma la utilidad del tratamiento antiagregante en la prevención de pre-eclampsia en mujeres de riesgo, entre las que se encuentran aquellas con SAF. Los beneficios fueron observados en una disminución del riesgo de pre-eclampsia, de prematuridad antes de la semana 34 de gestación y del riesgo de tener un embarazo con resultados obstétricos adversos.

Por tanto, la recomendación más ampliamente aceptada es la de una indicación individualizada del tratamiento con aspirina y heparina ya que su combinación redujo significativamente los abortos y pérdidas fetales (riesgo relativo 0,46; IC del 95%: 0,29-0,71)⁵⁸.

Es razonable administrarlas de forma combinada en las formas obstétricas más graves (historia de muerte fetal tardía o pre-eclampsia grave, fracaso previo de la aspirina en monoterapia) o en aquellas pacientes en las que un fracaso en un nuevo embarazo no sea asumible (múltiples abortos precoces, mujeres de mayor edad, gran impacto psicológico de las pérdidas obstétricas...)⁵⁹.

Por el contrario, la monoterapia con aspirina estaría indicada de entrada en pacientes jóvenes con clínica de abortos precoces de repetición y sin otros factores de riesgo añadidos. La práctica habitual es extender la indicación de aspirina a cualquier mujer embarazada con AAF positivos de forma persistente, incluso en las totalmente asintomáticas además de a las pacientes con enfermedades autoinmunes sin AAF con factores de riesgo de pre-eclampsia, como la presencia de hipertensión arterial crónica o la historia de enfermedad renal. Esto se debe a que, además de su antiagregante plaquetario, la dosis baja de aspirina mejora la producción de interleuquina-3 derivada de leucocitos, que estimula el crecimiento normal del trofoblasto y la expresión de hormonas⁶⁰.

La siguiente tabla resume las indicaciones actuales de tratamiento según el contexto clínico⁶¹. Estas recomendaciones son cambiantes según los estudios y los conocimientos que se van adquiriendo, existiendo variación según las guías consultadas.

| Perfil clínico | Tratamiento | Tiempo sugerido de tratamiento |
|--|--|---|
| AAF positivos | Aspirina 100 mg /día | Desde la confirmación de embarazo hasta el parto. |
| | HBPM dosis profiláctica en el puerperio | 10 días tras parto |
| Abortos recurrentes | Aspirina 100 mg /día +/- HBPM dosis profiláctica | Instaurar en el momento de la planificación y mantener durante toda la gestación |
| | | Desde la confirmación de embarazo hasta 10 días después del parto. |
| Pérdidas fetales (entre la semana 10 y la 34) por insuficiencia placentaria o pre-eclampsia severa | Aspirina 100 mg /día + HBPM dosis profiláctica | Instaurar en el momento de la planificación y mantener durante toda la gestación |
| | | Desde la confirmación de embarazo hasta 6 semanas tras parto. |
| SAF con trombosis | Aspirina 100 mg /día + HBPM dosis terapéutica Suplementar con Calcio 1000 mg/día y Vitamina D 800 UI/día (mientras recibe HBPM) | Desde el diagnóstico del embarazo (al suspender anticoagulación oral) y mantener durante toda la gestación |
| | | Desde el diagnóstico del embarazo (al suspender anticoagulación oral) hasta la primera semana de puerperio, cuando puede reiniciarse anticoagulación oral |

T7: Tratamiento de SAF Obstétrico

Predictores de curso desfavorable de embarazos en EAS

A continuación se va a valorar los factores de riesgo ya descritos en la literatura que afectan a peores resultados obstétricos.

Relacionadas con la población general

Hipertensión Arterial

Se ha tomado de referencia para este punto la hipertensión arterial (HTA) en sus formas durante el embarazo, puesto que es el factor de riesgo que más se ha estudiado y más demostrado está su implicación con otras enfermedades y con peores resultados gestacionales.

La HTA produce un 10% de complicaciones en los embarazos en mujeres de Estados Unidos, siendo responsable del 10 al 15% de las muertes de gestantes⁶¹.

Se conocen 4 trastornos derivados de la hipertensión durante el embarazo:

- **Pre-eclampsia/eclampsia:** la pre-eclampsia se refiere al síndrome de nueva aparición de hipertensión y proteinuria o hipertensión y disfunción de órgano final con o sin proteinuria con mayor frecuencia después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensiva. La eclampsia se diagnostica cuando se han producido convulsiones.
- **Hipertensión crónica o preexistente:** la hipertensión crónica se define como la anterior al embarazo, está presente antes de la semana 20 del embarazo o persiste mas de 12 semanas después del parto.
- **Pre-eclampsia/eclampsia superpuesta a la hipertensión crónica:** se diagnostica cuando una mujer con hipertensión crónica presenta un empeoramiento de la hipertensión con proteinuria de nueva aparición u otras características de la pre-eclampsia.
- **Hipertensión gestacional:** la hipertensión gestacional se refiere a la presión arterial elevada detectada por primera vez después de las 20 semanas de gestación en ausencia de proteinuria u otras características de diagnóstico de la pre-eclampsia. Con el tiempo, algunos pacientes con hipertensión gestacional desarrollarán proteinuria o disfunción del órgano final característico de la pre-eclampsia y se considerarán preeclámpsicos, mientras que a otros se les diagnosticará hipertensión preexistente debido a la presión arterial persistente después del parto.

Como se ha visto en los apartados anteriores donde ya se ha hablado de la pre-eclampsia, puede ocasionar retraso del crecimiento intrauterino y oligohidramnios, así como también prematuridad, aumentando el riesgo de morbilidad y mortalidad del recién nacido. A continuación se recogen los factores que aumentan el riesgo de pre-eclampsia:

- Historia de pre-eclampsia previa: riesgo relativo (RR) 8,4 (IC 95% 7,1-9,9)⁶⁴
- Primer Embarazo: RR 2,1 (IC 95% 1,9-24)⁶¹
- Historia familiar de pre-eclampsia en familiares de primer grado: RR 2,9 (IC 95% 1,7-4,93)⁶⁵.
- Complicaciones en embarazo previo: retraso del crecimiento fetal RR 1,4 (IC 95% 0,6-3,0), desprendimiento placentario RR 2,0 (IC 95% 1,4-2,7) o muerte fetal intrauterina RR 2,4 (IC 95% 1,7-3,4)⁶¹.
- Edad de la embarazada: ≥35 años, RR de 1,2 (IC 95% 1,2-2,0); ≥40 años RR de 1,5 (IC 95% 1,2-2,0)⁶¹
- Embarazo múltiple: RR 2,9 (IC 95% 2,6-3,1)⁶¹.
- Enfermedades preexistentes⁶¹
 - Diabetes diagnosticada previo a la gestación: RR 3,7 (IC 95% 3,1-4,3)
 - Hipertensión crónica: RR 5,1 (IC 95% 4,0-6,5)
 - Índice de Masa Corporal (IMC): >25 RR 2,1 (IC 95% 2,0-2,2); >30 RR 2,8 (IC 95% 2,6-3,1).
 - Enfermedad Renal Crónica: RR 1,8 (IC 95% 1,5-2,1)
 - Lupus Eritematoso Sistémico: RR 1,8 (IC 95% 1,5-2,1)
 - Síndrome Antifosfolípido: RR 2,8 (IC 95% 1,8-4,3)

La fisiopatología de la pre-eclampsia probablemente involucre factores maternos y fetales/placentarios.

La invasión trofoblástica anormal de las arterias espirales de la decidua y el miometrio al inicio del embarazo, semanas o meses antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ha sido bien documentada⁶⁶.

Si no se establece un flujo sanguíneo uteroplacentario adecuado, puede producirse un tejido trofoblástico relativamente hipóxico, que puede promover un estado exagerado de estrés oxidativo en la placenta⁶⁷. Esto puede atenuar aún más la invasión del trofoblasto y parece alterar la angiogénesis vellositaria placentaria, lo que conduce a un desarrollo deficiente de la vasculatura fetoplacentaria y la reactividad vascular anormal. La secreción placentaria de factores angiogénicos que unen el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario en la circulación materna parece dar lugar a una disfunción vascular materna generalizada que conduce a hipertensión, proteinuria y otras manifestaciones clínicas de pre-eclampsia^{68,69}.

Diabetes

La diabetes en el embarazo se asocia con un mayor riesgo de complicaciones fetales, neonatales y a largo plazo en la descendencia. La diabetes materna puede ser pregestacional (diabetes tipo 1 o tipo 2 diagnosticada antes del embarazo con una tasa de prevalencia de aproximadamente 1,8%) o gestacional (diabetes diagnosticada durante el embarazo con una tasa de prevalencia de aproximadamente 7,5%). El resultado generalmente se relaciona con el inicio y la duración de la intolerancia a la glucosa durante el embarazo y la gravedad de la diabetes materna.

Un control deficiente de la glucemia en embarazadas pone en riesgo al feto y dependiendo del momento del embarazo puede tener una serie de consecuencias:

- **En el momento de la concepción y en el primer trimestre:** la hiperglucemia materna puede causar embriopatía diabética que resulta malformaciones importantes y abortos espontáneos.
Esto ocurre principalmente en embarazos con diabetes pregestacional. El riesgo de malformaciones congénitas aumenta sólo levemente con la diabetes mellitus gestacional en comparación con la población general.
El riesgo de malformaciones aumenta a medida que los niveles de glucosa sanguínea en ayunas materna y el IMC aumentan cuando se diagnostica la diabetes gestacional al principio del embarazo. Estos hallazgos sugieren que algunas de estas madres probablemente sean mujeres no diagnosticadas con diabetes tipo 2^{70,71}.
- **En el segundo y tercer trimestres:** ocurre la fetopatía diabética, lo que produce hiperglucemia, hiperinsulinemia y macrosomía del feto⁷¹.

Tabaco

Fumar durante el embarazo es el factor de riesgo modificable más importante asociado con los resultados adversos del embarazo⁷². En 2002 en los Estados Unidos el 5-8% de partos prematuros, el 13-19% de bebés a término con retraso de crecimiento intrauterino, 5-7% por ciento de muertes relacionadas con prematuridad y 23-34% de fallecimientos por el síndrome de muerte súbita infantil fueron atribuibles al tabaquismo prenatal⁷³.

Además, fumar y la exposición al humo como fumadoras pasivas aumentan el riesgo de infertilidad, desprendimiento prematuro de la placenta, rotura prematura de membranas y placenta previa.

Fumar durante el embarazo puede tener efecto sobre padecer un aborto espontáneo. En una revisión sistemática de 2014, cualquier tabaquismo activo se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo (riesgo relativo 1,23, IC 95% 1.16-1.30) y se observó un efecto de la dosis (aumento del 1 por ciento en riesgo relativo por cigarrillo fumado por día)⁷⁴.

Además, se ha asociado el tabaquismo con el bajo peso del recién nacido, descendiendo entre 100 y 300 gramos, dependiendo de la cantidad de cigarrillos fumados⁷⁵. Fumar durante el tercer trimestre parece tener el mayor impacto en el peso al nacer. Las mujeres que fuman tienen de 1,3 a 2,5 veces más probabilidades de tener un parto prematuro, particularmente antes de las 32 semanas de gestación⁷⁶.

Obesidad

Las mujeres embarazadas obesas tienen un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales, aumentando según se incrementa el grado de obesidad materna⁷⁷. Además, el feto tiene mayor riesgo de obesidad infantil y en la edad adulta⁷⁸.

En una revisión sistemática de 2011 que incluyó seis estudios retrospectivos y un total de 28538 mujeres (3800 obesas [IMC ≥ 28 o 30 kg/m^2], 3792 con sobrepeso [IMC de 25 a 29 kg/m^2] y 17146 con normopeso [IMC $<25 \text{ kg/m}^2$]), los porcentajes de mujeres con más de 1 aborto espontáneo fueron del 16,6% en el grupo de obesas, 11,8% para el de sobrepeso y 10,7% para normopeso⁷⁹.

La obesidad aumenta el riesgo de parto prematuro, principalmente debido a trastornos maternos relacionados con la obesidad, como hipertensión, pre-eclampsia y diabetes. En una revisión sistemática del 2010 sobre sobrepeso y obesidad materna y riesgo de parto prematuro, las mujeres con sobrepeso y obesas tenían un mayor riesgo de parto prematuro en comparación con las mujeres con IMC normal (Riesgo Relativo 1,30 [IC del 95%: 1,23-1,37]), aumentando el riesgo con los diferentes intervalos de IMC⁸⁰.

Además, se observó una mayor incidencia de gestación gemelar dicigótica pero no monocigótica entre las obesas grávidas. Esto puede deberse a los niveles elevados de hormona folículo estimulante (FSH) en mujeres obesas⁸⁰.

Edad

La fertilidad disminuye claramente con el avance de la edad, especialmente después de los 30 años y las mujeres que conciben tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo^{81,82}.

En 2014 el 9% de los primíparas en los Estados Unidos fueron en mujeres ≥ 35 años de edad⁸³. La edad media de las madres primerizas en otros países desarrollados también ha aumentado: Canadá (29,6 años), Suecia (28,3 años) y los Países Bajos (28,7 años)⁸⁴.

La educación es uno de los mejores predictores del uso de métodos anticonceptivos, el momento de la maternidad y el número total de hijos que tendrá una mujer. Las mujeres con educación universitaria tienden a tener tasas más bajas de primer nacimiento antes de los 20 años. En las encuestas, las mujeres han citado el deseo de alcanzar objetivos profesionales, educativos, financieros y personales, así como la estabilidad en una relación matrimonial, antes de planificar el embarazo⁸⁵.

Las mujeres de más edad experimentan una mayor tasa de abortos espontáneos⁸⁶. Estas pérdidas son trisómicas y euploides y se deben principalmente a una disminución en la calidad de los ovocitos.

La gran mayoría de las pérdidas ocurren entre las 6 y 14 semanas de gestación. Por tanto, se ha de tener en cuenta que la mayor edad juega en contra de las mujeres con deseo concepcional, algo que también ocurre en la población de mujeres con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Propios de pacientes con EAS

Este apartado pretende resumir las condiciones que aumentan las dificultades que puede tener una paciente con una enfermedad autoinmune a la hora de quedarse embarazada, de tener un recién nacido a término y padecer complicaciones a lo largo del embarazo.

Los estudios previos han sugerido que la actividad del LES, los niveles bajos del complemento, los títulos elevados de anticuerpos anti-DNA, el antecedente de haber tenido nefritis lúpica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos son factores de riesgo de resultados obstétricos adversos. Sin embargo, estas observaciones se basan, como buena parte de la información sobre el manejo de patología obstétrica, en estudios retrospectivos, reportes de casos u opiniones de expertos.

El estudio PROMISSE³⁹ (Predictors of pregnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus), el cual ya se ha citado anteriormente, es un estudio multicéntrico, multiétnico, que evaluó prospectivamente la frecuencia de resultados obstétricos adversos, las variables que los predicen y la tasa de brotes en pacientes con LES (con o sin AAF) inactivo o con niveles de actividad baja-moderada en el momento de la concepción.

De este modo, los autores se propusieron conocer los factores de riesgo para resultados obstétricos adversos atribuibles al LES, a los AAF o a ambos.

Se incluyeron pacientes que cumplieran criterios clasificatorios de LES de entre 18 y 45 años, con embarazos únicos y hematocrito > 26%.

Se excluyeron pacientes con proteinuria >1g/d o con sedimento urinario patológico (cilindros, hematuria, leucocitos) que recibieran prednisona a dosis >20 mg/d, creatinina >1,2 mg/dL, diabetes mellitus y presión arterial >140/90 mmHg.

A los efectos del estudio se definió resultado obstétrico adverso a lo siguiente:

- Muerte fetal después de la semana 12 no explicada por otra causa.
- Muerte neonatal debido a prematuridad.
- Parto prematuro antes de la semana 36 de la gestación debido a hipertensión, pre-eclampsia o insuficiencia placentaria.
- Retraso del crecimiento intrauterino.

El estudio incluyó 385 pacientes embarazadas con LES procedentes de 8 centros de Estados Unidos y uno de Canadá. Se comparó con un grupo control compuesto por 198 pacientes sin LES ni AAF.

En el análisis univariante los resultados más relevantes fueron:

- Uno o más resultados obstétricos adversos se observaron en el 19% de las pacientes con LES.
- Muerte fetal 4%, muerte neonatal 1%, parto pretérmino 9% y recién nacido de bajo peso para la edad gestacional 10%.
- La tasa de resultados obstétricos adversos fue 15,4% (IC 95% 11,7 – 19,7) en pacientes con LES sin AAF y 43,8% (IC 95% 29,5 – 58,8) en pacientes con LES y AAF positivos.
- El 3% (IC 95% 1,1 – 6,4) del grupo control presentó uno o más resultados obstétricos adversos.

Del análisis bivariado destaca:

- El anticoagulante lúpico estuvo presente más frecuentemente en las pacientes con resultados obstétricos adversos. De igual modo, tuvieron recuentos plaquetarios y niveles de complemento menores.
- En relación a la presencia de brote durante la gestación:
 - a) El 12,7 % (IC 95% 9,4 – 16,5) tuvieron brote leve a moderado y 2,5% (IC 95% 1,1 – 4,7) brote severo entre la semanas 20 a 23.
 - b) Entre las semanas 32 a 35, 3% (IC 95% 1,4 – 5,6) presentaron brote severo y 9,6% (IC 95% 6,5 – 13,5) presentaron brote leve a moderado.

Las pacientes con resultados obstétricos adversos presentaron brote durante el segundo y tercer trimestre. Llamativamente, los niveles de anti-DNA y de complemento fueron similares entre quienes presentaron resultados adversos y quienes no los presentaron.

En el análisis multivariante, las variables que se presentaron como predictoras de resultados obstétricos adversos a cualquier edad gestacional, fueron:

- Presencia de anticoagulante lúpico.
- Uso de medicación antihipertensiva.
- Recuentos plaquetarios bajos (< 100.000 plaquetas/microlitro).
- PGA>1: Physician's global assessment mayor de 1, es decir, actividad de la enfermedad.

En particular el uso de antihipertensivos y la presencia de anticoagulante lúpico fueron los que más predijeron el riesgo de un resultado obstétrico adverso.

La etnia blanca no hispánica se comportó como un factor protector para resultados adversos.

La presencia de brote lúpico determinó un riesgo 6 veces mayor de resultados obstétricos adversos.

Este estudio permite evidenciar que en pacientes con LES el 81% de las gestaciones evolucionan sin complicaciones, 5% sufren muerte fetal o neonatal y en entorno del 3% presentan brote severo. La tasa de resultados obstétricos adversos fue 8%. Además de lo anteriormente mencionado como factores predictores según el análisis multivariado, conviene señalar que contrariamente a lo habitualmente aceptado, en este estudio la positividad de los anti-DNA no se asoció con resultados obstétricos adversos.

Sin embargo, se comprobó que los niveles bajos de complemento o aún la ausencia de ascenso de sus niveles, especialmente en el segundo y tercer trimestre de la gestación, como debería esperarse en un embarazo sin complicaciones, confiere cierto riesgo de resultados obstétricos adversos.

Probablemente la trombopenia, la presencia de valores de complemento bajo o su no ascenso y el valor PGA estén en relación con la predicción de los brotes de LES que presentaron las gestantes en los 2º y 3º trimestre.

Uniendo los datos de la presencia de hipertensión en el embarazo junto al análisis del uso de medicación antihipertensiva, probablemente nos conduzca al mismo camino: las pacientes tienen más probabilidad de pre-eclampsia.

Si se tienen en cuenta los datos aportados por este estudio, los resultados adversos son francamente mayores en las pacientes con AAF positivos frente a las que no lo eran: una gran diferencia de 15,4% frente a 43,8%.

Por tanto, la positividad para AL, aCL y A β 2GPI son considerados como factor de riesgo independiente por criterios diagnósticos de SAF para presentar patología trombótica u obstétrica²⁵.

Aunque los tres anticuerpos antifosfolípido puedan ser consideradas clínicamente equivalentes, existe evidencia tanto de que unos tienen más peso que otros para unas patologías así como la triple positividad aumenta el riesgo de forma exponencial tanto de presentar clínica como de recurrencia de la misma^{87, 88, 89}.

Como se ha visto en el metaanálisis anterior, la positividad para AL es la que mejor se correlaciona con la morbilidad obstétrica independientemente del tipo de técnica analítica utilizada para determinarla⁹⁰.

En cuanto al aCL, los diferentes estudios son dispares debido a la gran variabilidad en las pruebas de laboratorio para realizar su determinación⁹¹, existiendo un metaanálisis que sugiera cautela a la hora de interpretar tanto los resultados positivos como negativos⁹².

Con el objeto de incrementar la especificidad para estos test, los nuevos criterios revisados elevan el umbral de positividad a 40 unidades. La positividad de anticuerpos ACL en su isotipo IgG aumenta el riesgo de pérdidas fetales recurrentes precoces y tardías, en cambio, la variedad IgM sólo se ha asociado con pérdidas tardías.

No se comenta los A- β 2GPI ya que no se han asociado claramente con malos resultados obstétricos.

Lo que si reviste especial importancia comentar es la “triple positividad”: pacientes con los tres test positivos que constituyen un subgrupo claramente definido de alto riesgo de recurrencia trombótica con una incidencia acumulada de eventos trombóticos y peores resultados obstétricos.

Atendiendo a los portadores asintomáticos, en un estudio⁹³ se observó una incidencia acumulada de tromboembolismo pulmonar de 9.8% después de 2 años en pacientes con triple positividad, lo cual representaría una incidencia anual 20 veces mayor que la de la población general.

En otro estudio⁹⁴ a partir de una cohorte de 230 pacientes con lupus, se pretendió analizar el valor predictivo para trombosis o pérdidas gestacionales de todas las combinaciones posibles de los siguientes 6 autoanticuerpos: AL, ACL, anti β 2GPI, antiProtrombina (aPT), antifosfatidilserina/protrobina (aPS/ PT) y antifosfatidiletanolamina (aPE). La constituida por la triple positividad de AL+A β 2GPI+aPS/PT fue la que mostró una mayor asociación con eventos clínicos (*Odds Ratio* 23,2 [95%CI 2,5-46,2]).

Scores clínicos de predicción de trombosis

En los últimos años, se ha intentado construir modelos de predicción de riesgo basados fundamentalmente en el perfil de AAF⁹⁵.

Aún más interesante resulta la iniciativa del Global Antiphospholipid Syndrome Score o GAPPS⁹⁶, que consiste en un modelo predictivo que resulta de la combinación de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y el perfil de autoanticuerpos.

Para el desarrollo de este score, se utilizó una cohorte de pacientes con LES que fue dividida al azar en 2 grupos.

Lo datos relacionados con manifestaciones clínicas, perfil de AAF, ANA, ENA, antiDNA y factores de riesgo cardiovascular fueron recogidos para su análisis.

El GAPSS fue desarrollado a partir del primer grupo de pacientes o cohorte de desarrollo, identificándose en el análisis multivariante los siguientes factores de riesgo: dislipemia, hipertensión arterial, anticuerpos anticardiolipina IgG/IgM, anticuerpos antiB2GPI IgG/IgM, anticuerpos aPS/PT IgG/IgM, anticoagulante lúpico.

Se asignó a cada factor de riesgo identificado en el análisis multivariante una puntuación proporcional al valor del coeficiente de regresión B. El proceso de validación tuvo lugar en el 2º grupo de pacientes o cohorte de validación: los valores del GAPSS fueron significativamente mayores en pacientes con historia de trombosis o pérdidas gestacionales comparados con aquellos sin eventos. Por otro lado, se calculó también la precisión diagnóstica para diferentes puntos de corte del GAPSS, determinando que los valores de GAPSS por encima de 10 tenían la mejor precisión diagnóstica.

Posteriormente, el score fue aplicado a una cohorte de SAF primario, obteniendo mayores valores en aquellos casos que presentaron trombosis comparados con los que tenían únicamente pérdidas gestacionales. Además, los pacientes con trombosis recurrente mostraban mayores valores de GAPSS que aquellos sin recurrencias.

El GAPSS también ha sido aplicado de forma prospectiva en una cohorte de LES, de manera que el aumento de los valores durante el seguimiento se asocia a un incremento en el riesgo de eventos. El aumento de más de 3 puntos en el score fue el principal predictor de riesgo de eventos vasculares.

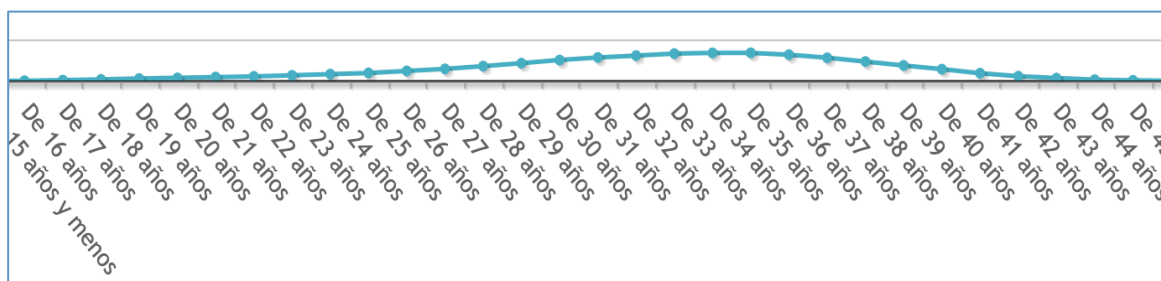
Por tanto el Score GAPPS es una prometedora herramienta que puede ayudar a estimar el riesgo individual de trombosis, si bien son necesarios más estudios prospectivos de validación que apoyen su utilidad.

Llegando a este punto final de la introducción se ha de comentar que no se han encontrados estudios similares al nuestro en los que se evalúen los factores que predisponen a más pérdidas gestacionales en conectivopatías y pacientes con anticuerpos antifosfolípido.

Justificación de la Tesis

Justificación de la Tesis

Los embarazos se producen actualmente a edades más tardías como demuestra la siguiente gráfica tomada del Instituto Nacional de Estadística⁹⁷.



G2: Nacimientos en el primer semestre de 2017 en España

A mayor edad los resultados gestacionales son peores, siendo esta premisa extrapolable a las pacientes con enfermedades autoinmunes. Además, estas enfermedades tienen peores resultados gestacionales por si mismos,

Además, la literatura consultada aclara algunas dudas sobre el porqué de estos peores resultados, dejando abierto aún la implicación de las anticardiolipinas o el papel de los abortos previos.

Por todo ello, se justifica nuestro trabajo por dos motivos:

1. Conocer el perfil de las pacientes que abortan en nuestro medio para poder compararlo con los resultados publicados.
2. Crear un Score que permita identificar a las pacientes de más alto riesgo para poder ser exhaustivo en el tratamiento.

De esta manera se conseguirá ofrecer un consejo gestacional completo a todas las mujeres que acudan a la consulta ofreciendo una serie de recomendaciones terapéuticas que puedan disminuir el riesgo de pérdida gestacional.

Se pretende conseguir algo tan importante como es la planificación correcta del embarazo en las pacientes con enfermedades autoinmunes, evitando riesgos innecesarios tanto a la madre como al feto.

Planteamiento de la Tesis

Planteamiento de la Tesis

El esquema de trabajo planteado es el siguiente

1. Recogida de datos retrospectiva: Pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas que ya han tenido al menos 1 embarazo en seguimiento en consultas con resultado gestacional.
2. Determinar las variables que influyen en el resultado obstétrico.
3. Estudio univariante y multivariante de las variables para determinar cuales se asocia con más pérdidas gestacionales.
4. Construcción de Score según los resultados del análisis multivariante.
5. Construcción de curva ROC, seleccionando el punto de corte más adecuado.
6. Validación del score con una población diferente.

Objetivos de la Tesis

Objetivos

Objetivo Principal

- I.- Construir un Score para identificar gestantes con enfermedades autoinmunes sistémicas con alto riesgo de pérdida gestacional.**
- II.- Validar el Score con una población posterior.**

Objetivos Secundarios

- I.- Describir las características clínicas, demográficas y obstétricas de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y gestación.**
- II.- Valorar las complicaciones durante el embarazo relacionadas con enfermedades autoinmunes sistémicas.**
- III.- Identificar las variables clínicas y analíticas que se asocian de forma significativa a pérdidas gestacionales en estas pacientes.**

Pacientes y Método

Pacientes y método

Ámbito y representatividad del estudio

Este trabajo se llevó a cabo con pacientes embarazadas controladas en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas (UEAS) del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet, perteneciente al Sector II del ámbito de Salud de Aragón.

Los resultados de este estudio pretenden ser extrapolables a pacientes con las características clínicas que más adelante se van a describir, independientemente del ámbito poblacional al que pertenezcan.

Recogida de datos

Los datos analíticos y clínicos de las pacientes se extrajeron de la historia clínica recogida en la base de datos de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas.

La población inicial con la que se construyó el Score se obtuvo por muestra correlativa desde Junio de 2007 hasta Enero de 2013.

Para la población de validación se utilizó el mismo sistema de correlación desde Febrero de 2013 hasta Diciembre de 2015.

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado de aceptación para el tratamiento de sus datos clínicos y epidemiológicos sin ser incluido en ningún caso datos personales.

Las pacientes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas se entrevistaron inicialmente en la consulta, recogándose antecedentes personales, antecedentes familiares, hábitos tóxicos y motivo de remisión.

Posteriormente se llevó a cabo el seguimiento habitual según práctica clínica, variando éste según la patología detectada o la clínica que se exprese, tanto en consulta médica como en consulta de enfermería.

Determinación de variables y modo de recogerlas

Grupos de diagnóstico

Las pacientes de nuestro estudio fueron valoradas previamente en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes e incluidas en uno de los grupos diagnósticos que se exponen a continuación:

1. **Síndrome Antifosfolípido (SAF) primario:** Para que se considere el diagnóstico, deben cumplir al menos un criterio clínico y uno de laboratorio sin que sea necesario que exista correlación temporal:
 - A.- Criterios Clínicos:
 - Trombosis Vascular
 - Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o microvascular, en cualquier tejido u órgano.
 - Complicaciones en el embarazo
 - 3 o más abortos de primer trimestre sin causa cromosómica
 - Muerte inexplicada de feto de más de 10 semanas morfológicamente normal.
 - 1 o más nacimientos prematuros (<34 semanas) por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria.
 - B.- Criterios Analíticos:
 - Anticuerpos Anticardiolipina IgG o IgM positivos en títulos moderados o altos en al menos dos ocasiones separadas una de otra al menos 6 semanas.
 - Anticoagulante Lúpico positivo en dos o más ocasiones separadas una de otra al menos 6 semanas.
2. **Positividad para Anticuerpos Antifosfolípido (AAF):** aquellas pacientes que presentaron positividad para alguno de los anticuerpos antifosfolípido pero sin cumplir las variables clínicas y, por tanto, siendo el diagnóstico no concluyente para SAF.
3. **Lupus Eritematoso Sistémico (LES):** las pacientes incluidas en este grupo debían cumplir los criterios vigentes y aceptados internacionalmente, presentando positividad para al menos 4 de los siguientes puntos:
 - a. Eritema facial: eritema fijo, plano o elevado sobre eminencias malares.
 - b. Lupus discoide: lesiones cutáneas eritematosas, con cambios en la pigmentación y cicatrices residuales.
 - c. Fotosensibilidad: exantemas causados por exposición a luz UV.
 - d. Úlceras orales: en cavidad oral o nasofaríngea, observadas por un facultativo.

- e. Artritis: no erosiva, que afecte a dos o más articulaciones periféricas con dolor, inflamación o derrame articular.
 - f. Serositis: pleuritis o pericarditis, o roce o evidencia de derrame pericárdico.
 - g. Alteración renal: proteinuria > 0,5 g/dL o > 3+ o cilindros celulares o hemáticos.
 - h. Alteración del SNC: convulsiones o psicosis, sin otra causa neurológica
 - i. Alteración hematológica: anemia hemolítica; leucopenia (<4.000/mm³) o linfopenia (<1.500/mm³) en 2 o más ocasiones o trombocitopenia (<100.000/mm³), en ausencia de fármacos que las produzcan.
 - j. Trastorno inmunitario: antiDNA, anti-Sm, anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina IgG o IgM, anticoagulante lúpico o serología de lúes falsa positiva).
 - k. Anticuerpos antinucleares positivos a títulos $\geq 1:160$.
4. ***Lupus Eritematoso Sistémico con positividad para Anticuerpos Antifosfolípido (LES+AAF)***: aquí se incluyeron las pacientes con criterios de LES y positividad a algún anticuerpo antifosfolípido.
 5. ***Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC)***: pacientes con criterios de enfermedades autoinmunes pero en número insuficiente para ser clasificadas como lupus u otras conectivopatías.
 6. ***Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo con Anticuerpos Antifosfolípido (EITC+AAF)***: pacientes con conectivopatía indiferenciada con positividad para alguno de los anticuerpos antifosfolípido.

Se excluyeron todas las gestantes que estuvieran diagnosticadas de otras enfermedades autoinmunes no incluidas en las anteriormente señaladas, como por ejemplo la enfermedad de Behçet, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, etc. Esto se debe a la baja tasa de embarazos en este tipo de pacientes dado que suelen afectar a mujeres que no se encuentran en edad fértil.

Características clínicas de las pacientes

Recogidas a lo largo del seguimiento en la Unidad

a) Edad

- 1.- Edad: considerada en años, desde el momento del nacimiento de la paciente hasta el momento de la inclusión en el estudio por embarazo confirmado.
- 2.- Estratos de Edad: clasificación arbitraria por grupos de edades en menores de 25 años, entre 25 y 30, entre 30 y 35, entre 35 y 40 y mayores de 40 años.

b) Factores de Riesgo

Se consideraron como factores de riesgo:

- 1.- Dislipemia: definido como cualquier alteración en el metabolismo de los lípidos. Dicho diagnóstico debía haber sido realizado por un médico en algún momento del seguimiento de la paciente, generalmente Atención Primaria.
- 2.- Hipertensión: definido como cifras elevadas de Tensión Arterial por encima de los valores establecidos en las guías de referencia. Dicho diagnóstico, al igual que en las dislipemias, debía haber sido realizado por un profesional de la salud.
- 3.- Tabaquismo: adicción al tabaco en cualquiera de sus formas, independientemente de la cantidad de cigarrillos o paquetes/año.
- 4.- Alcoholismo: se consideró el consumo de más de 20 gr/día de alcohol en nuestras pacientes.
- 5.- Uso de drogas de abuso: se preguntó sobre el uso de cualquier sustancia, independientemente de su vía de administración.

c) Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos se determinaron en las consultas previas al embarazo.

- a. Anticuerpos Antifosfolípido
 - 1) Anticoagulante Lúpico: test de Screening con el Tiempo de Veneno de la Víbora de Russell diluido (TVVRd) y el test de mezclas, obteniendo valores comprendidos entre
 - i. Negativo (ratio $<1,20$)
 - ii. Positivo Débil (ratio entre 1,20 y 1,49)
 - iii. Positivo Moderado (ratio entre 1,50 y 1,99)
 - iv. Positivo Fuerte (ratio $\geq 2,0$)
 - 2) Anticuerpos Anticardiolipina: medidos por Test de ELISA, considerado positivo por encima de 40 unidades tanto para IgG como para IgM.
 - 3) Anticuerpos Anti B-2 Glicoproteína I: medidos por Test de ELISA, considerado positivo por encima de 40 unidades tanto para IgG como para IgM.
- b. Anticuerpos Antinucleares (ANA): medidos en nuestro centro por Inmunofluorescencia directa, permite obtener valores:
 - i. Negativo.
 - ii. Patrón homogéneo.
 - iii. Patrón moteado.
 - iv. Patrón centromérico.
 - v. Patrón nucleolar.
- c. Anti DNA: Realizados por Inmunocromatografía.
- d. Anti-Ro, Anti-La, Anti SM, Anti RNP, Anti Jo 1, Anti Scl 70 y Anticentrómero: Detectados mediante test de ELISA.

Confirmación de embarazo

Se consideró como embarazo confirmado:

- 1.- La determinación de β -HCG por medio de test de ELISA colorimétrico rápido o por una determinación de dicha hormona en analítica de sangre.
- 2.- La confirmación de la existencia de embrión implantado por parte de un Ginecólogo.

Seguimiento tras embarazo confirmado

Una vez fueron confirmados los embarazos a las pacientes se incluyeron en el **Protocolo de Pacientes Embarazadas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas (Anexo)**. Dicho protocolo consiste en:

- Se realiza una amplia historia clínica que incluye eventos y complicaciones obstétricas, tanto de la propia paciente como de familiares directos. Dentro del historial obstétrico de las pacientes se recogen si han existido o no embarazos previos, el número de éstos y si alguno de esos embarazos concluyeron en abortos de primer trimestre.
- Se remite a las pacientes embarazadas a la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet
- Realizar controles periódicos consistentes en:
 - Una primera visita en la que se solicitan las siguientes determinaciones:
 - Hemograma.
 - Coagulación.
 - Bioquímica: Función renal, hepática, ionograma y proteinograma.
 - Función tiroidea.
 - Metabolismo del hierro.
 - Vitamina B12 y Ácido Fólico.
 - Vitamina D.
 - Inmunoglobulinas.
 - Complemento (C3 y C4).
 - Reevaluación de Patrón de Autoanticuerpos:
 - ANA.
 - Anti-nDNA.
 - ENAs: Ro, La, RNP, Sm, Scl70, Jo1.
 - Anticuerpos Antifosfolípido:
 - Anticoagulante Lúpico.
 - Anticuerpos Anticardiolipina IgM.
 - Anticuerpos Anticardiolipina IgG.
 - Anticuerpos Anti β 2-Glicoproteína I IgM.
 - Anticuerpos Anti β 2-Glicoproteína I IgG.
 - Se solicitan además aquellas determinaciones o pruebas que puedan ayudar a que el curso del embarazo sea el correcto.

- Se realizan revisiones mensuales posteriores, alternando controles con uno de los Facultativos Especialistas en Medicina Interna y con una Diplomada en Enfermería, en los que se recogen:
 - Incidencias que hayan podido surgir.
 - Toma de tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno.
 - Auscultación cardiopulmonar y exploración física individualizada según cada paciente.
 - Reevaluación analítica, siendo las determinaciones solicitadas individualizadas según los requerimientos de cada una de las pacientes.
- Entre la 20 y 24 semanas se solicita la realización de un ecoDoppler de arterias uterinas, además de las ecografías obstétricas habituales.
- Una vez que las pacientes han dado a luz, se les cita a los 3-6 meses con un control analítico similar al inicial anteriormente mencionado.

Resultado gestacional tras el seguimiento

- 1.- Recién nacido vivo: todo embarazo que concluyó por parto vaginal o por cesárea con resultado de un niño o niña o varios, dependiendo del número de fetos, que manifiesta signos vitales.
- 2.- Aborto espontáneo: todo embarazo que culminó antes de las 10 semanas de gestación por la muerte del feto.
- 3.- Pérdida Fetal: todo embarazo que culminó por encima de 10 semanas de gestación por la muerte del feto.
- 3.- Pérdida Gestacional: se incluyeron los abortos espontáneos y las pérdidas fetales.
- 4.- Interrupción voluntaria del embarazo: interrupción voluntaria del desarrollo fetal.

Complicaciones durante el embarazo

Se recogió el número total de pacientes que habían presentando una de las siguientes complicaciones durante el embarazo

- *Parto prematuro*

Todo embarazo que culminó con parto vaginal o cesárea por cualquier motivo antes de la semana 35 de gestación.

- *Recién nacido de bajo peso (RNBP)*

Peso al nacer inferior a 2500g.

- *Preclampsia y eclampsia*

Dos registros de Tensión Arterial determinados con 6 horas de diferencia superiores a 140/90 y más de 0,3 gr/dL de proteínas en orina. Si no se controla, produce la eclampsia, trastorno consistente en crisis convulsivas y coma durante el embarazo.

- *Brote de conectivopatía*

Se recogió el número total de pacientes con brotes, así como la clínica que produjo en cada paciente.

- *Trombosis durante el embarazo*

Se interrogó si las pacientes habían padecido trombosis en algún momento del embarazo así como se revisaron las historias clínicas e informes de alta.

Análisis estadístico de las variables y creación del Score Predictivo

El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) en su versión 20.0 para Mac.

Se considera que la muestra sigue una distribución Normal puesto que por número de pacientes incluidas cumple dicho criterio.

a) Análisis Univariante

- Se tomó como referencia la variable “Recién Nacido Vivo”, siendo ésta una variable cualitativa dicotómica puesto que solo puede tomar los valores SI o NO.
- Análisis de Autoanticuerpos: se enfrentó la variable de referencia a los diversos autoanticuerpos analizados. Los autoanticuerpos se utilizaron como variables cualitativas dicotómicas al poder solo tener dos opciones, POSITIVO o NEGATIVO. Los test utilizados fueron:
 - Anticoagulante Lúpico: Chi Cuadrado.
 - Anticardiolipina IgG: Chi Cuadrado.
 - Anticardiolipina IgM: Chi Cuadrado.
 - Anti β 2 glicoproteína I IgG: Chi Cuadrado.
 - Anti β 2 glicoproteína I IgM: Chi Cuadrado.
 - ANAs: Chi Cuadrado.
 - AntiDNA: Chi Cuadrado.
 - Anti Ro: Chi Cuadrado.
 - Anti La: Chi Cuadrado.

El resto de autoanticuerpos no se tuvieron en cuenta a la hora de hacer análisis estadístico por ser negativos en todas las pacientes.

- Análisis de Variables Clínicas: las variables y el test estadístico utilizado se interpretaron como sigue:
 - Edad de las pacientes: Se consideró como variable cuantitativa continua, por lo que se aplicó el test de la t de Student para muestras independientes.
 - Grupos de Edad: Se consideró como variable cualitativa ordinal y, al registrarse 5 grupos, se aplicó el test de ANOVA.
 - Factores de Riesgo Vascular: Hipertensión Arterial, Dislipemia y Fumar se consideraron como variables cualitativas dicotómicas y por tanto se utilizó el test de la Chi cuadrado.

- Trombosis Previas: variable cualitativa dicotómica por lo que se utilizó el test de la Chi Cuadrado.
- Resultados Gestacionales: Aquí se consideraron 3 variables distintas
 - Embarazo Previo y Aborto Previo: Se consideraron como variables cualitativas dicotómicas, aplicándose el test de la Chi cuadrado.
 - Número de abortos previos: Se consideró como variable cuantitativa discreta, por lo que se usó el test de la t de Student.
- Grupos Diagnósticos: esta variable se consideró como cualitativa ordinal, utilizando el test de ANOVA.

b) Regresión Logística

La regresión logística es una de las herramientas estadísticas con mejor capacidad para el análisis de datos en investigación clínica y epidemiología.

El objetivo primordial que resuelve esta técnica es el de modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso, habitualmente dicotómico, la presencia o no de diversos factores y el valor o nivel de los mismos.

Dentro de la regresión logística se utiliza una variable dependiente, la cual será dicotómica, influenciada por otras variables independientes.

Con este modelo se puede medir a través de la *Odds Ratio*(OR) el peso de su influencia sobre la variable dependiente. La OR puede ser mayor de uno, lo cual indicará aumento de la probabilidad del evento, mientras que cuando sea menor de uno implicará disminución.

La interpretación de este modelo se realizó con la siguiente ecuación:

$$p = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n$$

Donde p muestra la probabilidad de producirse la variable dependiente, teniendo en cuenta que representa las variables independientes y el coeficiente o “peso” de cara una de éstas variables independientes dentro del modelo.

Para poder realizar este modelo en nuestro trabajo se definieron inicialmente las variables:

- Variable Dependiente: obligatoriamente dicotómica, en nuestro caso Resultado Gestacional. Los valores son:
 - Pérdida gestacional: al ser el evento a evitar toma el valor 1.
 - Nacido Vivo: valor 0.
- Variables Independientes:
 - Variables dicotómicas: Adquiere el valor 1 los eventos que favorecen la ocurrencia de la variable dependiente. De este tipo son:
 - Anticoagulante Lúpico.
 - Anticardiolipina IgM.
 - Anticardiolipina IgG.
 - Aborto Previo.
 - Variable Categórica: si pueden tomar más de dos valores. En nuestro caso, Grupo Diagnóstico.
 - Variable numérica: En nuestro caso la edad de las pacientes, considerando que por cada unidad que aumenta la variable (es decir, por cada año de edad) aumenta la OR.

Una vez establecidas las variables se utilizó en el programa SPSS la opción de Regresión logística binaria. Tras introducirlas se obtuvieron los siguientes datos:

1. Número de casos incluidos en el modelo: se determinó si habían existido pérdidas a lo largo del proceso.
2. Codificación de la variable dependiente: Se consideró que la variable con valor 1 es Pérdida Gestacional.
3. Bloque de Inicio:
 - a. Tabla de clasificación, donde se incluyó el modelo de casos observados y esperados, permitiendo evaluar el ajuste del modelo de regresión comparando los valores predichos con los valores observados. Por defecto se empleó un punto de corte de la probabilidad de p para clasificar a los individuos de 0,5. Esto nos permitió saber de forma inicial la potencia de nuestro modelo.
 - b. Variables no incluidas en la ecuación: en este punto se realizó el Índice de Wald, estadístico que sigue la ley de Chi-Cuadrado, así como su significación estadística. Sólo se incluyeron aquellas variables con $p < 0,05$ para incluirlas en el modelo posterior.

4. Bloque Método Entrar

- a. Pruebas de coeficientes del modelo: Esta es una prueba de verosimilitud, es decir, estima la probabilidad de los resultados observados en el estudio con las variables utilizadas. Se realizó una prueba Chi cuadrado que evalúa la hipótesis nula de que los coeficientes de todos los términos incluidos en el modelo son cero. Se obtuvieron como resultado los valores Escalón, Bloque y Modelo, lo que nos indica en caso de ser estadísticamente significativas que las variables introducidas mejoran el modelo.
- b. Resumen del Modelo: con tres valores, se evaluó de forma global la validez del modelo:
 - i. -2 log. verosimilitud: Cuanto más pequeño sea este valor, mejor será el ajuste del modelo.
 - ii. R cuadrado de Cox y Snell: Con valores comprendidos entre 0 y 1, indica cuanta variación de la variable dependiente es explicada por las variables incluidas en el modelo.
 - iii. R cuadrado de Nagelkerke: modelo corregido del anterior, tiene el mismo significado.
- c. Tabla de Clasificación: como forma de evaluar la ecuación de regresión y el modelo obtenido se construyó una tabla 2x2 clasificando a todos los individuos de la muestra según la concordancia de los valores observados con los predichos o estimados por el modelo. Un modelo puede considerarse aceptable si la especificidad o la sensibilidad tienen un nivel alto, de al menos el 75%.
- d. Valores de la Ecuación: Aquí se obtuvieron los $\text{Exp}(b)$ del modelo para cada una de las variables, junto a sus intervalos de confianza. Este valor es equivalente a la *Odds Ratio* (OR).

Para crear el Score se utilizó el valor de dichas OR: con esto se consigue mejorar la aplicación a la práctica diaria.

a) Curva ROC

Las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) presentan la sensibilidad de una prueba diagnóstica que produce resultados continuos, en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad), para distintos puntos de corte.

Con ella además se determinó el Área Bajo la Curva, la cual nos indica la potencia de nuestro test.

Dicha potencia se estableció siguiendo la clasificación de Swets para los valores de Área Bajo la Curva: mala (0.5-0.6), pobre (0.6-0.7), satisfactoria (0.7-0.8), buena (0.8-0.9) y excelente (0.9-1).

Esta clasificación se consideró en nuestro Score para conocer el punto de corte más adecuado por encima del cual existe mayor probabilidad de pérdida gestacional y por debajo del mismo mayor probabilidad de terminar la gestación con un recién nacido vivo.

b) Puntos de Corte

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar el punto de corte del Score que nos indique las mayores probabilidades de pérdida gestacional. Para ello se buscó un valor por encima del cual se encuentre el mayor número de pérdidas gestacionales dentro de nuestra población inicial a la vez que por debajo del mismo se puede decir a nuestras pacientes que el porcentaje de nacidos vivos es alto.

Para ello se determinaron los valores de Sensibilidad y Especificidad, buscando un valor con alta Sensibilidad y alto Valor Predictivo Negativo.

Posteriormente se calculó la cantidad de pacientes para cada punto de corte dentro de nuestra población que quedaría incluido en Pérdidas Gestacionales y Nacidos vivos, con lo que se obtuvieron los valores reales de Sensibilidad, Especificidad, VPN y VPP.

Antes de realizar el cálculo, se consideraron los siguientes valores:

- Verdadero Positivo: MAYOR del valor seleccionado y Pérdida Gestacional.
- Verdadero Negativo: MENOR del valor seleccionado y Nacido Vivo.
- Falso Positivo: MENOR del valor seleccionado y Pérdida Gestacional.
- Falso Negativo: MAYOR del valor seleccionado y Nacido Vivo.

El programa SPSS, al calcular la curva ROC, permite conocer los valores de Sensibilidad y Especificidad; con esto, se seleccionaron los puntos 3, 4, 5, 6, 6,5 y 7. Como además se quería calcular el Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) de cada uno de ellos, se especificó para cada punto:

- Tabla con los casos de Nacidos Vivos y Pérdida gestacional según el punto de corte sea mayor o menor.
- Cálculo de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Negativo, Valor Predictivo Positivo.
- Curva ROC con el área que engloba cada punto de corte.

c) Curvas de Supervivencia

Finalmente, se realizó una gráfica de Supervivencia tipo Kaplan-Meyer para valorar las diferencias de supervivencia para el punto de corte seleccionado en el apartado anterior.

Validación del Score Predictivo

Se recogieron de forma correlativa pacientes embarazadas de nuestra Unidad de Enfermedades Autoinmunes.

Una vez que los embarazos habían llegado a término, se incluyeron en el estudio:

a) Resultados Gestacionales:

Se identificó el número total de Pérdidas gestacionales y nacidos vivos. Para conocer si el porcentaje de pérdidas gestacionales era distinto de forma significativa respecto a la población con la que se creó el Score, se realizó una prueba de Chi Cuadrado para variables independientes.

b) Edad de las pacientes:

Se obtuvo el dato de edad de las pacientes en global así como dividida por grupos según hubieran tenido una pérdida gestacional o finalizado el embarazo con un recién nacido vivo.

Se calculó la media de edad, mediana, mínimo, máximo y desviación estándar.

Se comparó la edad de estas pacientes con la edad de las pacientes del grupo previo para conocer si existían diferencias significativas mediante el test de t de Student para datos independientes .

c) Variables incluidas en el Score:

Se analizó únicamente en este punto las variables incluidas en el Score para conocer la presencia o ausencia en las pacientes nuevas.

Posteriormente mediante test de Chi Cuadrado se realizó una comparación entre ellas para conocer si existen diferencias entre las poblaciones para esta variables.

d) Aplicación del Score

Se utilizó el Score en las nuevas pacientes, calculando el número de puntos que obtendrían según sus características.

Posteriormente se realizaron los siguientes cálculos para conocer si mediante el Score se hubieran estimado de forma correcta los nacidos vivos y las pérdidas gestacionales.

a. Cálculo teórico de nacidos vivos y pérdidas gestacionales:

Según los valores de Sensibilidad y Especificidad conocidos previamente, se calculó el número de pérdidas gestacionales por encima del punto de corte y el número de nacidos vivos por debajo del punto de corte.

b. Cálculo real de nacidos vivos y pérdidas gestacionales:

Con los puntos obtenidos en el Score, se contabilizaron el número de los nacidos vivos por debajo y por encima del punto de corte.

Se representó de forma gráfica con un diagrama de puntos y una línea divisoria en el punto de corte.

c. Cálculo de Sensibilidad, Especificidad, VPN y VPP.

Resultados

Resultados

Se incluyeron un total de 221 embarazos en nuestro estudio, las cuales serán la población con la que se creó el Score. A continuación se expone el análisis de las diferentes variables.

Estudio descriptivo de la población con la que se crea el Score

Resultado de la gestación

Se inició el estudio descriptivo valorando el resultado gestacional de las pacientes seleccionadas.

| Resultado Gestacional | Número de embarazos (porcentaje del total) |
|-------------------------------------|---|
| Nacido vivo | 175 (79,2%) |
| Pérdida Gestacional | 41 (18,5%) |
| Interrupción Voluntaria de Embarazo | 5 (2,3%) |

T8: Resultado Gestacional

Las Interrupciones Voluntarias del Embarazo fueron excluidas de nuestro estudio, siendo por tanto el total final de **216 embarazos**.

De éstos embarazos que se consideraron válidos para el estudio 4 embarazos (1,9%) eran gemelares.

De estos 216 embarazos:

- Hay 2 pacientes que aportaron 3 gestaciones al estudio en el periodo señalado.
- Hay 32 pacientes que aportaron 2 gestaciones al estudio.
- El resto, 146 pacientes aportaron 1 gestación al estudio.

Edad

En la Tabla 9 vamos a describir la edad dependiendo del resultado gestacional de las pacientes.

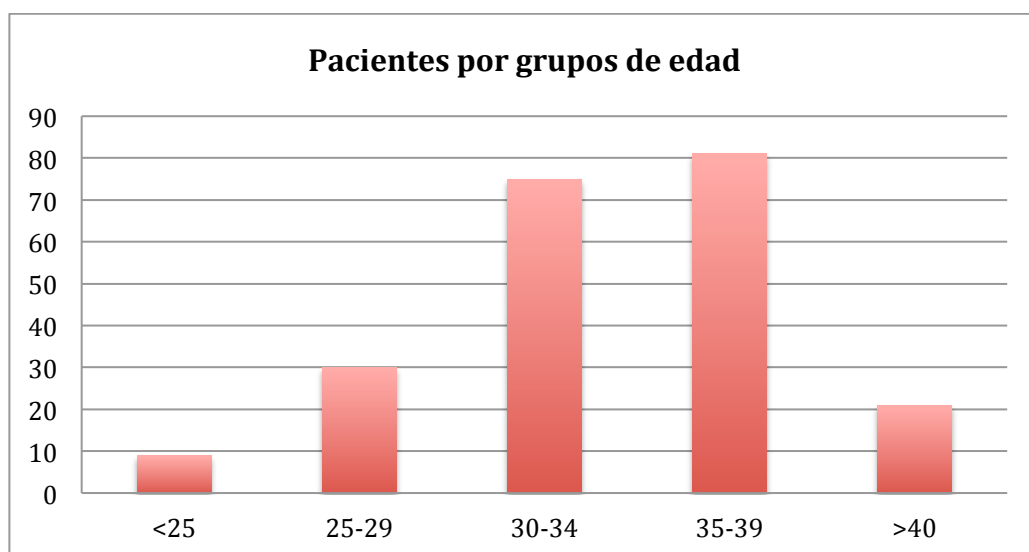
| | Media | Mediana | Mínimo | Máximo | DE |
|----------------------------|-------|---------|--------|--------|------|
| Total embarazadas | 34,11 | 34,7 | 18,61 | 44,94 | 4,67 |
| Nacidos vivos | 33,73 | 34,46 | 18,61 | 44,94 | 4,65 |
| Pérdida gestacional | 35,66 | 36,25 | 25,43 | 44,3 | 4,52 |

T9: Edad de pacientes con las que se crea el Score

Las pacientes con pérdida gestacional tienen una edad media mayor que las que finalizaron el embarazo con un recién nacido vivo. Al comparar las medias, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,016$). En la tabla 10 se han agrupado las pacientes en diferentes estratos de edad, con su posterior representación gráfica.

| Grupo de Edad | < 25 años | 25-30 | 30-35 | 35-40 | >40 |
|-------------------|-----------|-------|-------|-------|-----|
| Frecuencia | 9 | 30 | 75 | 81 | 21 |

T10: Pacientes por Grupos de edad



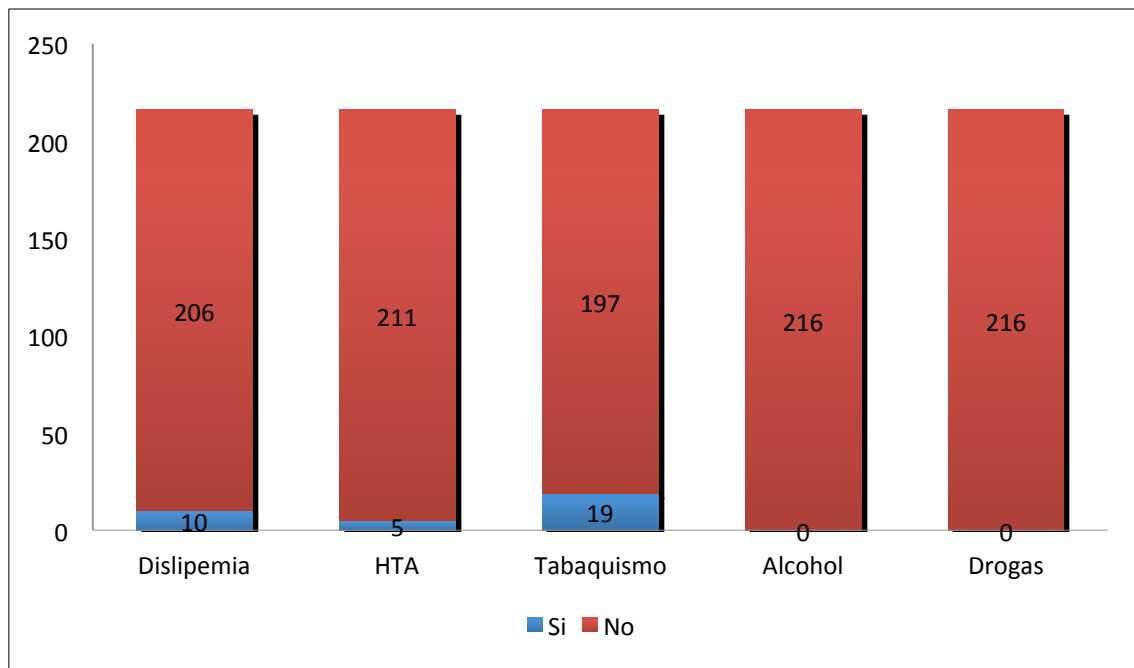
G3: Edad de las pacientes por estratos

Factores de Riesgo

Se analizaron en este apartado los factores de riesgo vascular de nuestras pacientes: Dislipemia, Hipertensión Arterial, Tabaquismo, usuarias de drogas o alcoholismo. En la Tabla 11 se recoge la incidencia de DLP y HTA es baja (4,6 y 2,3%) respectivamente. Solo 19 (8,8%) pacientes fumaban previo al embarazo.

| | Dislipemia | HTA | Tabaquismo | Uso de Drogas | Alcoholismo |
|----|------------|-----|------------|---------------|-------------|
| Si | 10 | 5 | 19 | 0 | 0 |
| No | 206 | 211 | 197 | 216 | 216 |

T11: Factores de Riesgo



G4: Factores de Riesgo

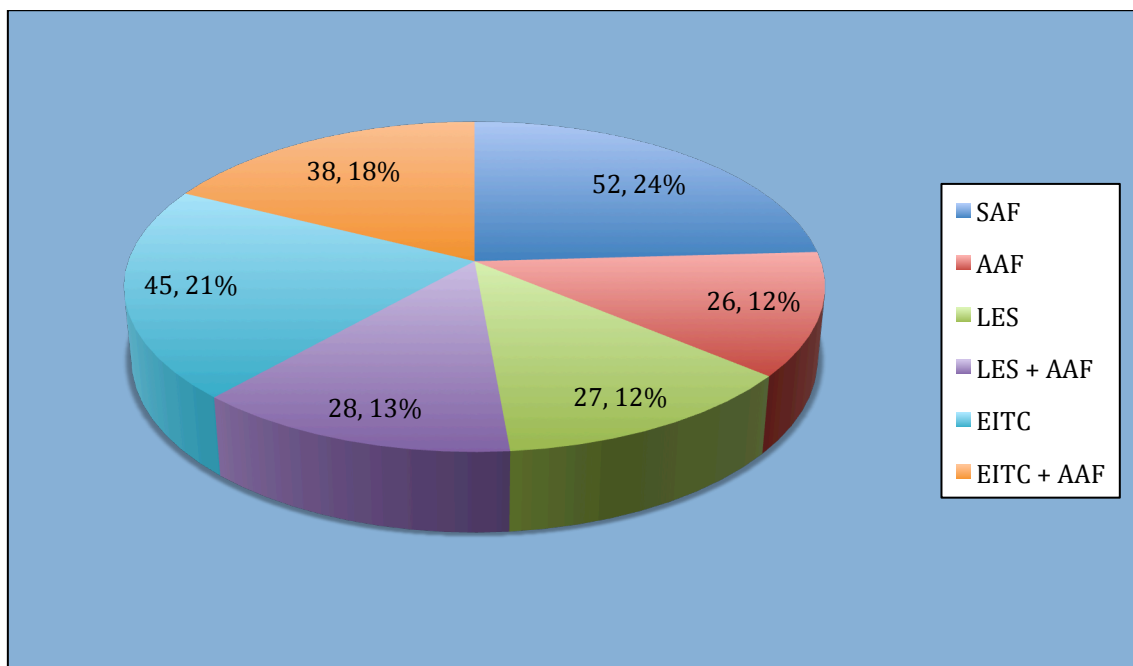
En este gráfico se observa en azul las pacientes que presentaban los factores de riesgo descritos.

Grupos de diagnóstico y perfil de Autoanticuerpos

La siguiente tabla establece la distribución de las pacientes en los 6 grupos diagnósticos en los que habían sido clasificadas previo al embarazo. El mayor número de pacientes corresponde a SAF (24,1%) seguido de EITC (20,8%).

| | SAF | AAF+ | LES | LES + AAF | EITC | EITC + AAF |
|-------------------------|-------|------|-------|-----------|-------|------------|
| Número de Pacientes | 52 | 26 | 27 | 28 | 45 | 38 |
| Porcentaje de Pacientes | 24,1% | 12% | 12,5% | 13% | 20,8% | 17,6% |

T12: Pacientes por grupo diagnóstico



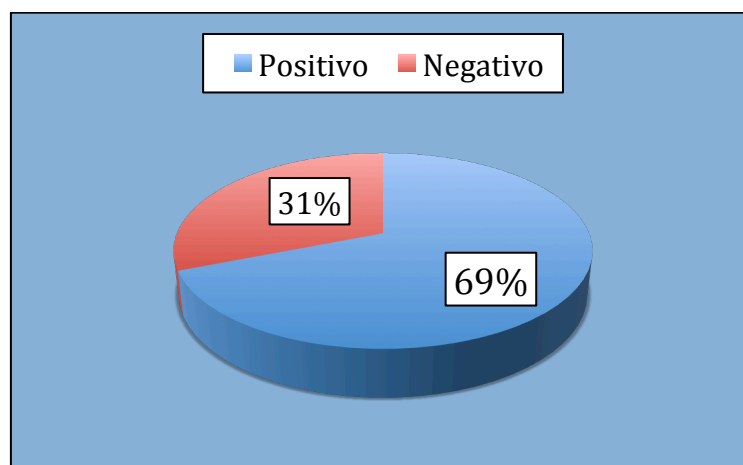
G5: Pacientes según grupo diagnóstico

20 pacientes (9,3%) había tenido trombosis previas al embarazo actual. Dichos eventos sucedieron con más frecuencia en 8 pacientes (18%) del grupo SAF casos.

Esta tabla divide la población en dos grupos importantes: las pacientes con algún anticuerpo antifosfolípido, independientemente de cual, y las que no tienen ninguno. Al realizar el test de Chi Cuadrado comparando las pacientes con pérdida gestacional con las que tuvieron un nacido vivo, vemos que hay mayor número de pacientes del primer grupo con AAF positivos con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$).

| | Positivo | Negativo |
|-----------------------------|-----------|----------|
| Anticuerpos Antifosfolípido | 169 (69%) | 67 (31%) |

T13: Positividad para Anticuerpos Antifosfolípido

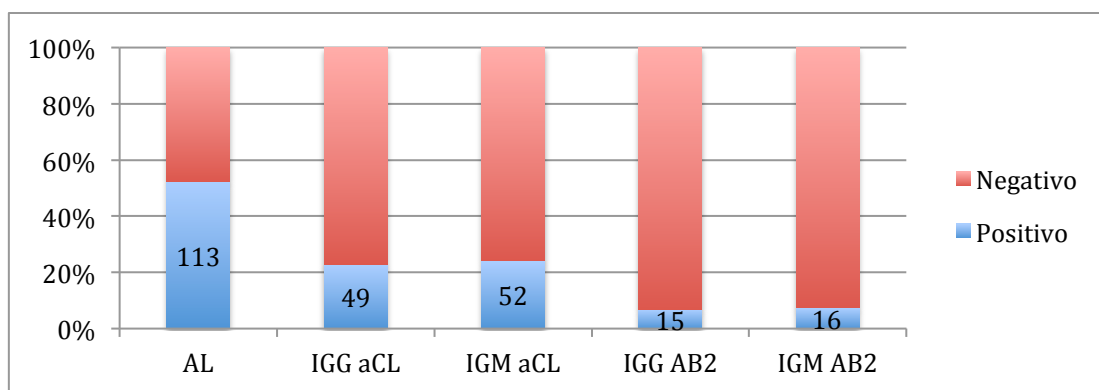


G6: Positividad global para Anticuerpos Antifosfolípido

Nos interesa ahora conocer cuales de los AAF están mas presentes en nuestra población. En la tabla y gráfico siguientes vemos que la mayor prevalencia es para AL (52,3% de las pacientes) seguido de la forma IgM de aCL (31,7%).

| | Anticoagulante Lúpico | Anticardiolipina IgG | Anticardiolipina IgM | Anti β 2 Glicoproteína I IgG | Anti β 2 Glicoproteína I IgM |
|----------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Positivo | 113 | 49 | 52 | 15 | 16 |
| Negativo | 103 | 167 | 164 | 201 | 200 |

T14: Positividad para Anticuerpos Antifosfolípido por grupos



G7: Positividad por tipo de Anticuerpo Antifosfolípido

Como se ha visto en la introducción, la triple positividad para AAF parece un factor de riesgo para padecer más pérdidas gestacionales. En nuestra población, solo el 6,5% de las pacientes presentan esta condición.

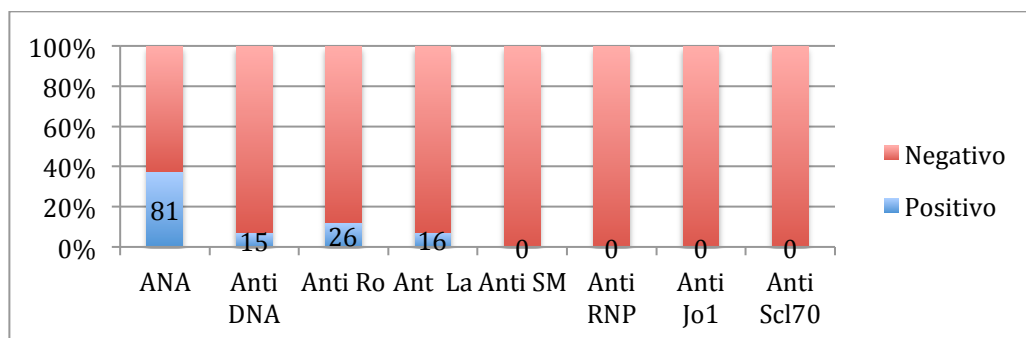
| | Triple Positividad |
|----|--------------------|
| Si | 14 |
| No | 202 |

T15: Triple positivo de Anticuerpos antifosfolípido

La siguiente tabla recoge la positividad para los autoanticuerpos conocidos como ANA (positivos en un 37,5% de nuestras pacientes), los antiDNA (11,6%) y los ENA. De estos últimos, 26 (12%) pacientes tenían Anti-Ro positivo y 16 (7,4%) anti-La.

| | ANA | AntiDNA | Anti-Ro | Anti-La | Anti SM | Anti RNP | Anti Jo 1 | Anti Scl 70 | Anticentrómero |
|----------|-----|---------|---------|---------|---------|----------|-----------|-------------|----------------|
| Positivo | 81 | 15 | 26 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Negativo | 135 | 201 | 190 | 200 | 216 | 216 | 216 | 216 | 216 |

T16: Otros autoanticuerpos



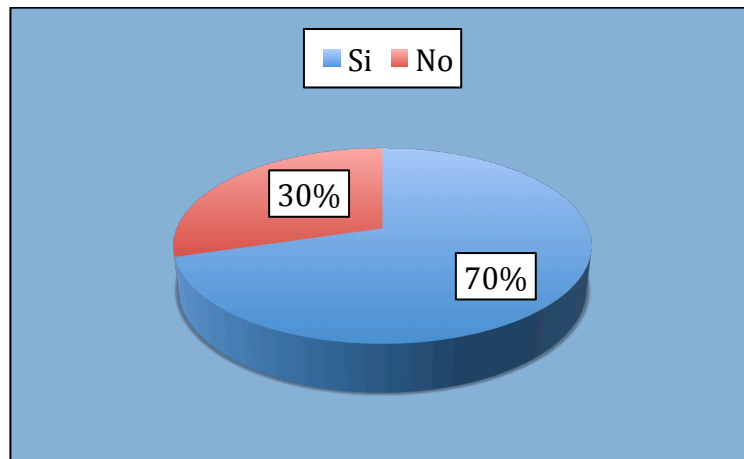
G8: Otros Autoanticuerpos

Resultados gestacionales previos

En este apartado se valorarán los resultados obstétricos previos de las pacientes analizadas en nuestro estudio. La siguiente tabla nos indica que el 70,5% de las pacientes había estado embarazadas previamente a la gestación actual.

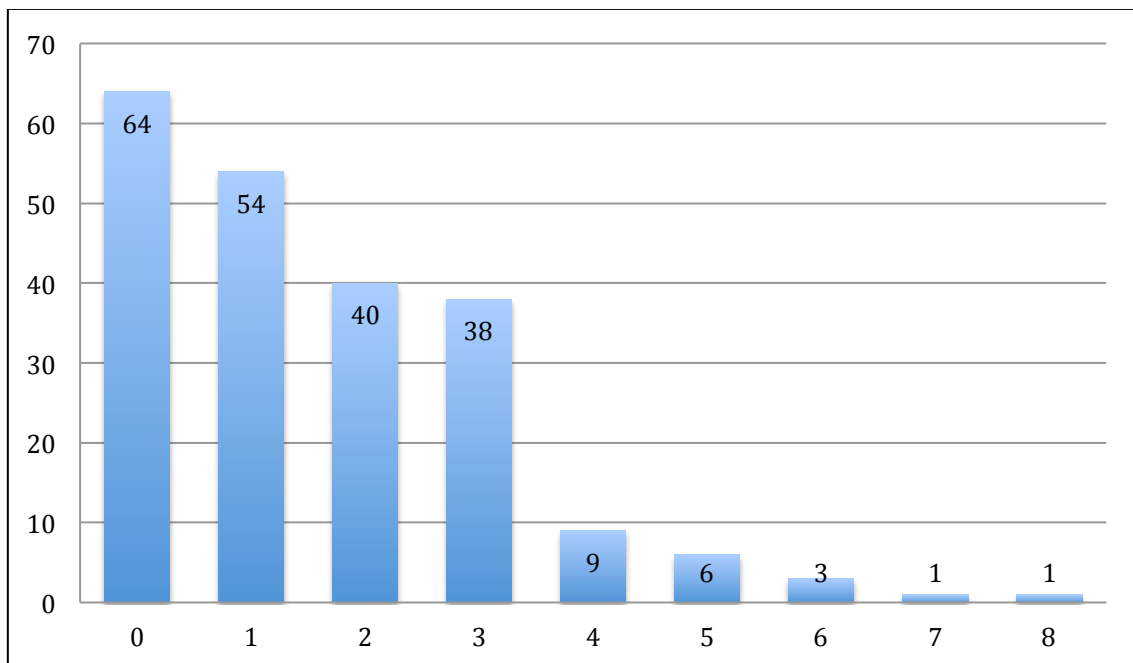
| | Si | No |
|-----------------|-------------|------------|
| Embarazo previo | 152 (70,5%) | 64 (29,5%) |

T17: Embarazos previos a gestación actual



G9: Embarazos previos

Analizado por número total de embarazos previos a la gestación actual, recogidos como valor absoluto en el siguiente gráfico de barras.



G10: Número de embarazos previos

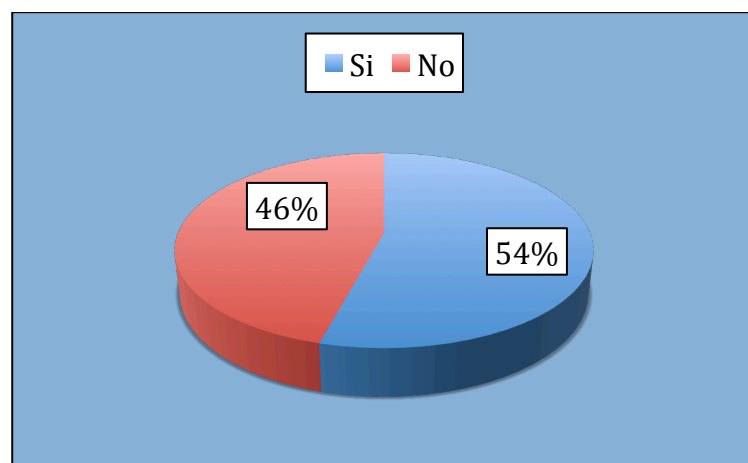
Algo importante a tener en cuenta es el análisis de las pacientes con abortos previos a la gestación actual. En nuestra serie, más de la mitad de las pacientes habían sufrido un aborto previo a la gestación actual.

Seguidamente, se expone la cantidad de abortos que han presentado las pacientes previamente a ésta gestación dividida por grupo diagnóstico. Los grupos con más abortos previos fueron aquellos donde existe positividad para AAF.

| | Si | No |
|-----------------|-----------|----------|
| Abortos previos | 117 (54%) | 99 (46%) |

| | SAF | AAF+ | LES | LES + AAF | EITC | EITC + AAF |
|---|------------|------------|---------|------------|------------|------------|
| Pacientes con aborto previo (% del total del grupo) | 42 (80,8%) | 12 (46,2%) | 9 (33%) | 14 (46,7%) | 17 (38,6%) | 26 (63,4%) |

T18: Abortos previos

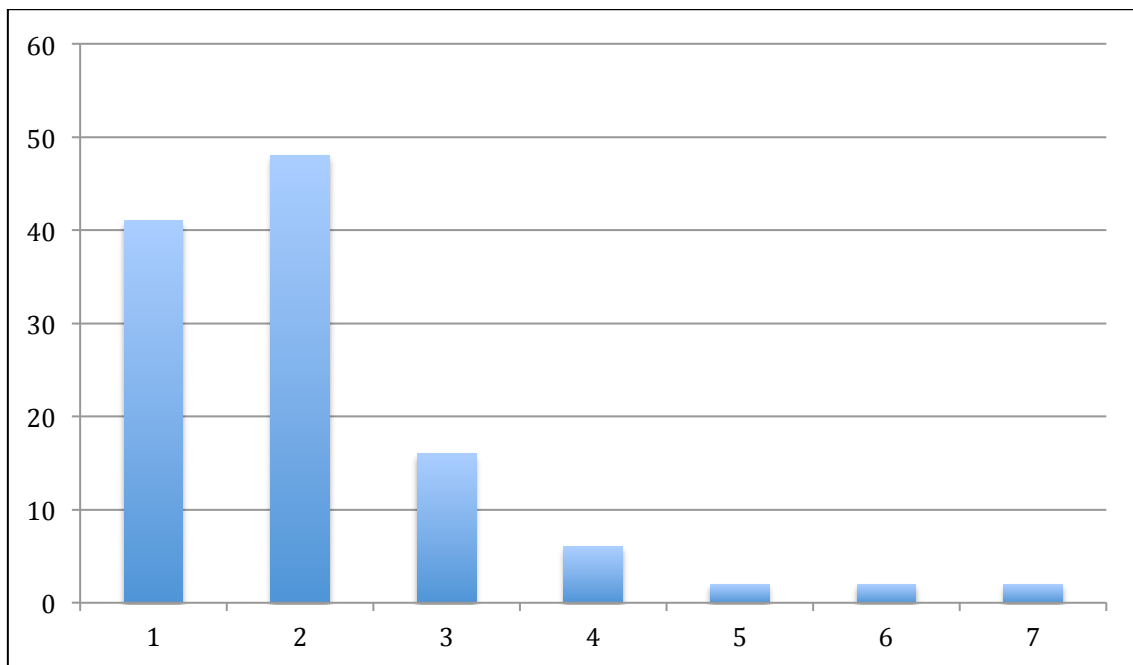


G11: Abortos previos

Algo relevante en nuestro estudio, dado que se habían recogido los antecedentes obstétricos, es el número de abortos de las pacientes. Como se puede observar en la siguiente tabla y gráfico, 12 pacientes (5,6%) habían tenido más de 3 abortos.

| Total de pérdidas gestacionales | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---------------------------------|----|----|----|---|---|---|---|
| Frecuencia | 41 | 48 | 16 | 6 | 2 | 2 | 2 |

T19: Número de abortos previos



G12: Número de Abortos previos

Estudio Descriptivo de las variables recogidas durante la gestación actual

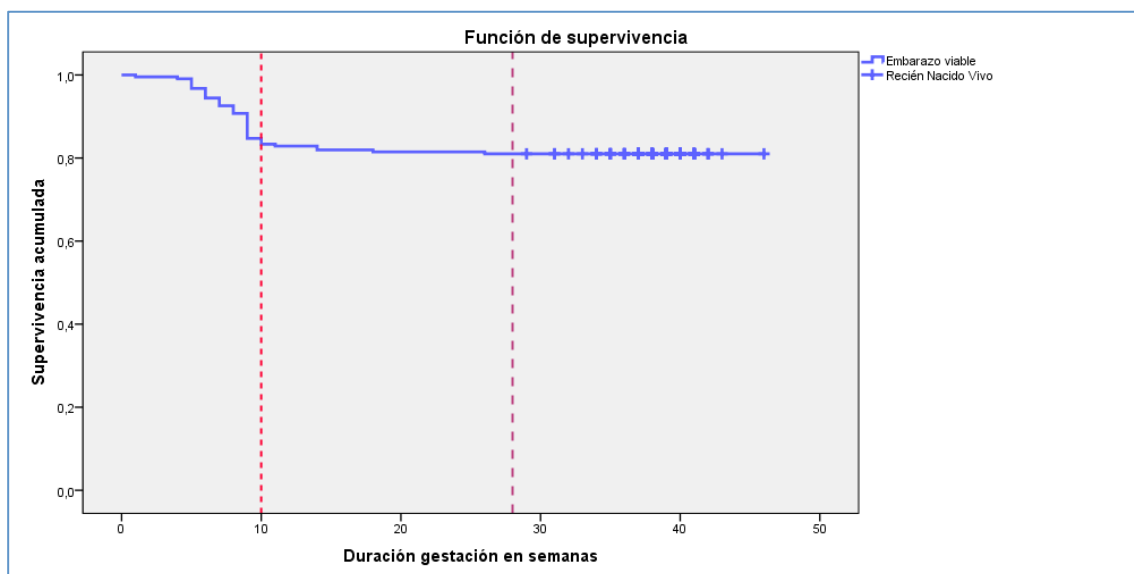
Pacientes que presentaron Pérdidas Gestacionales

Recordamos en esta tabla las pacientes con pérdida gestacional de nuestra serie de casos.

| Resultado Gestacional | Número de pacientes (porcentaje del total) |
|-----------------------|---|
| Nacido vivo | 175 (81%) |
| Pérdida Gestacional | 41 (19%) |

T20: Pérdidas gestacionales en embarazo actual

Esta gráfica de supervivencia señala dos líneas rojas. La primera corresponde con los abortos de primer trimestre (hasta 10 semanas de gestación) y la segunda con el límite para pérdida fetal. Posteriormente cada línea transversal corresponde con un nacimiento.



G13: Curva de Supervivencia para gestación actual

Aunque sea recalcar yo la dicho en cuanto a la edad de las pacientes con pérdida gestacional en el embarazo estudiado en nuestra serie de casos, queremos reseñar fundamentalmente la edad máxima de las pacientes, no superándose en ningún caso los 45 años.

| | Media | Mediana | Mínimo | Máximo | Desviación estándar |
|----------------------------|-------|---------|--------|--------|---------------------|
| Total embarazadas | 34,11 | 34,7 | 18,61 | 44,94 | 4,67 |
| Pérdida gestacional | 35,66 | 36,25 | 25,43 | 44,3 | 4,52 |

T21: Edad de pacientes con Pérdida Gestacional

Esta tabla distribuye las pacientes con pérdida gestacional por grupos de edad. Las pacientes por encima de 35 años de nuestra serie son las que más porcentaje de pérdida gestacional presentan (21% para el estrao 35-40 y 38,1% para las mayores de 40 años).

| Grupo de Edad | < 25 años | 25-30 | 30-35 | 35-40 | >40 |
|------------------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|
| Frecuencia | 0 | 5 | 12 | 17 | 8 |
| % pérdida gestacional | 0% | 16,8% | 16% | 21% | 38,1% |

T22: Grupos de Edad de Pérdida Gestacional

Por grupo diagnóstico, vemos que ocurre algo similar a los abortos previos: las pacientes con AAF tienen mayor es porcentajes de pérdida gestacional en la gestación actual.

| | SAF | AAF+ | LES | LES + AAF+ | EITC | EITC + AAF+ |
|-------------------------------|-------|-------|-------|------------|------|-------------|
| Pérdida gestacional | 15 | 4 | 4 | 6 | 3 | 10 |
| % dentro de cada grupo | 28,8% | 15,4% | 14,8% | 21,4% | 6,8% | 26,3% |

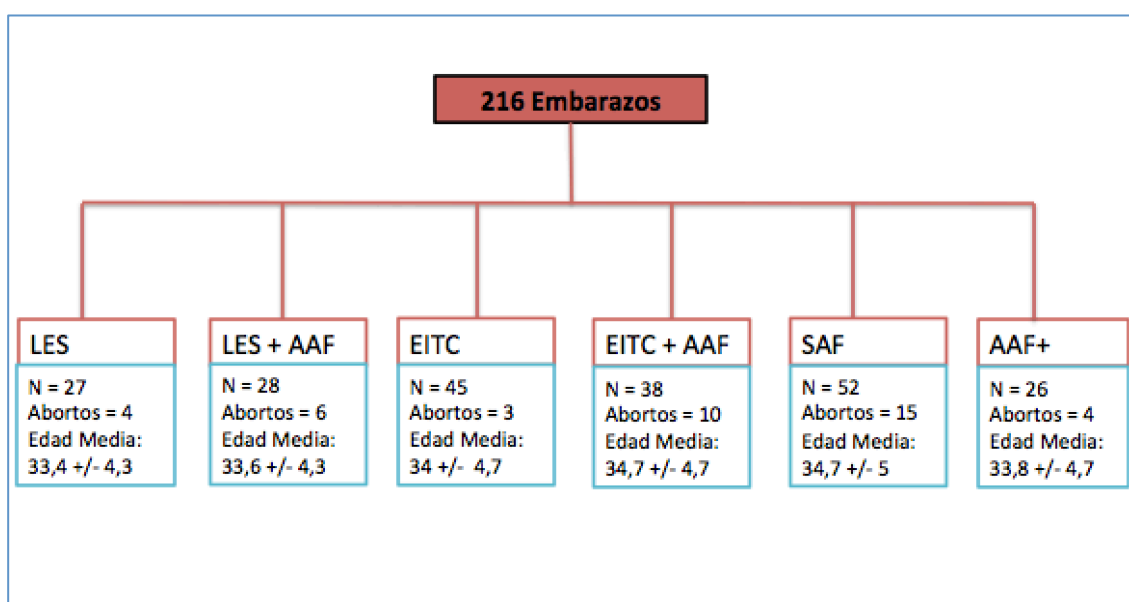
T23: Grupos diagnósticos de Pérdidas Gestacionales

Comparando los grupos de pacientes sin AAF frente a las que expresan al menos un AAF, vemos que este segundo grupo el porcentaje de pérdida gestacional es más alto.

| | AAF negativo | AAF positivo |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| Número de Pérdidas gestacionales | 34 | 8 |
| % dentro de cada grupo | 19,1% | 21,2% |

T24: Pérdidas Gestaciones por positividad a AAF

Esquema resumen de los grupos de pacientes



G14: Resumen de grupos de pacientes

Esta tabla recoge los tratamientos pautados a las pacientes previos a la gestación o durante la gestación actual.

| | AAS preconcepcional (% del total del grupo) | AAS concepcional (% del total del grupo) | HBPM durante la gestación (% del total) |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Resultado gestacional satisfactorio | 60 (34,5%) | 126 (72,4%) | 90 (51,7%) |
| Pérdida gestacional | 25 (59,5%) | 29 (69%) | 21 (50%) |
| Total de pacientes | 111 (51,4%) | 155 (71,8%) | 111 (54,4%) |

T25: Tratamientos durante el embarazo

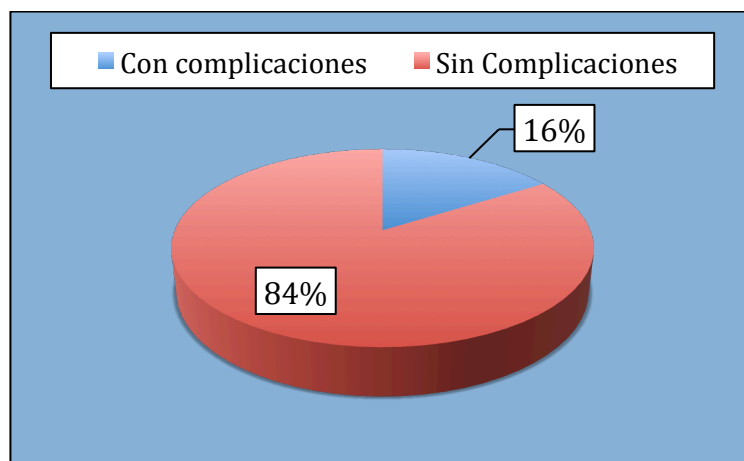
Complicaciones durante los embarazos a término

Este apartado se centra en las complicaciones obstétricas que presentaron las pacientes con embarazo a término en la gestación en estudio. Estas complicaciones no serán tenidas en cuenta a la hora de crear el Score predictivo pero pueden dar una idea de lo que ocurre en nuestra población durante su seguimiento.

En la siguiente table se expone que el 16% de las pacientes presenta una complicación durante el embarazo. En las siguientes tablas y gráficos veremos estas complicaciones, siendo el bajo peso de los niños la más frecuente (13,8% de los nacimientos) seguida de prematuridad (6,3%) y preeclampsia (5%)

| | Con complicaciones | Sin complicaciones |
|------------|--------------------|--------------------|
| Frecuencia | 28 (16%) | 146 (84%) |

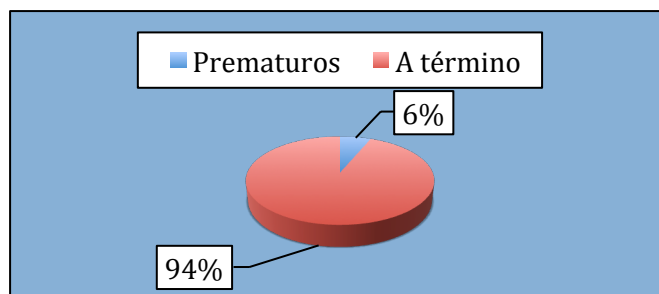
T26: Complicaciones en embarazos a término



G15: Complicaciones en embarazo actual

| | Prematuros | Nacidos a término |
|------------|------------|-------------------|
| Frecuencia | 11 (6,3%) | 163 (93,7%) |

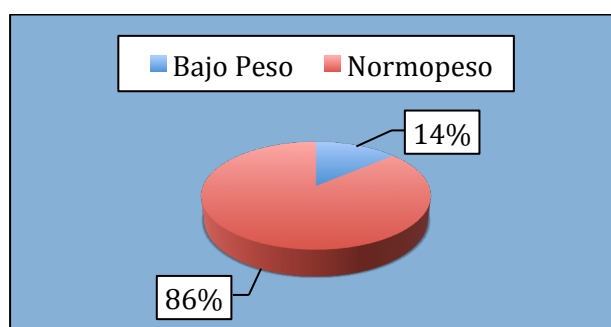
T27: Prematuridad



G16: Prematuridad

| | Bajo peso | Normopeso |
|------------|------------|-------------|
| Frecuencia | 24 (13,8%) | 150 (86,2%) |

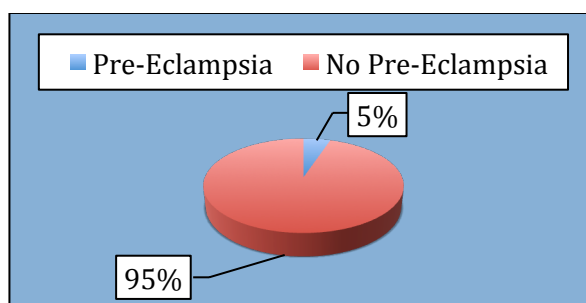
T28: Nacidos de Bajo Peso



G17: Bajo peso al nacer

| | Pre-Eclampsia | No pre-eclampsia |
|------------|---------------|------------------|
| Frecuencia | 9 (5%) | 165 (95%) |

T29: Pre-eclampsia



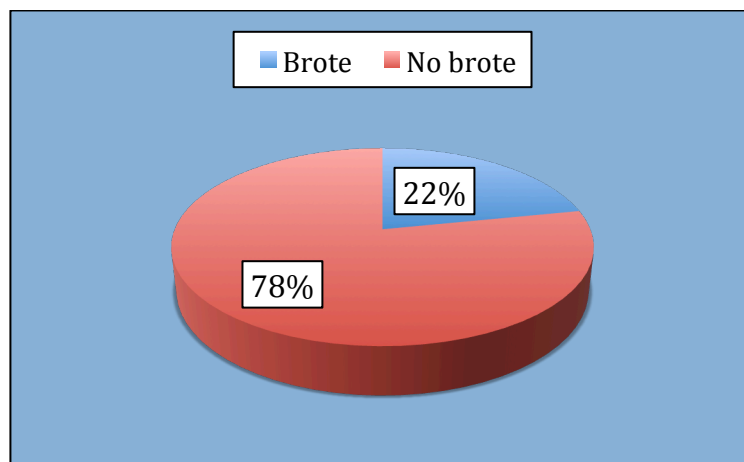
G19: Pre-Eclampsia

Como se ha comentado en el apartado de la introducción, las pacientes pueden tener brotes de EAS durante la gestación, siendo a veces complejo conocer con exactitud el alcance del mismo.

En nuestra serie, 32 pacientes (14,8%) tuvieron un brote a lo largo del embarazo estudiado.

| | Brote durante la gestación | No brote durante la gestación |
|------------|----------------------------|-------------------------------|
| Frecuencia | 32 (14,8%) | 184 (85,2%) |

T30: Brote de Enfermedad Autoinmune



G20: Brote durante el embarazo

Esta tabla muestra los brotes distribuidos por grupo diagnóstico. Se ha eliminado los grupos AAF y SAF dado que no son enfermedades que cursen con brotes.

Vemos que el grupo de mas prevalencia de brote es el de LES (37% de las pacientes). Nada desdeñables son los porcentajes en las pacientes con EITC, presentándose en este grupo en 1 de cada 5 embarazadas

| | LES | LES + AAF+ | EITC | EITC + AAF+ |
|------------------------|-----|------------|-------|-------------|
| Número de Brotes | 10 | 8 | 9 | 5 |
| % dentro de cada grupo | 37% | 28,6% | 20,5% | 13,2% |

T31: Brote según grupo diagnostico

Se ha comentado que no se ha tenido en cuenta los grupos SAF y AAF en la anterior tabla. En esta se exponen que ninguna paciente presentó trombosis durante el embarazo.

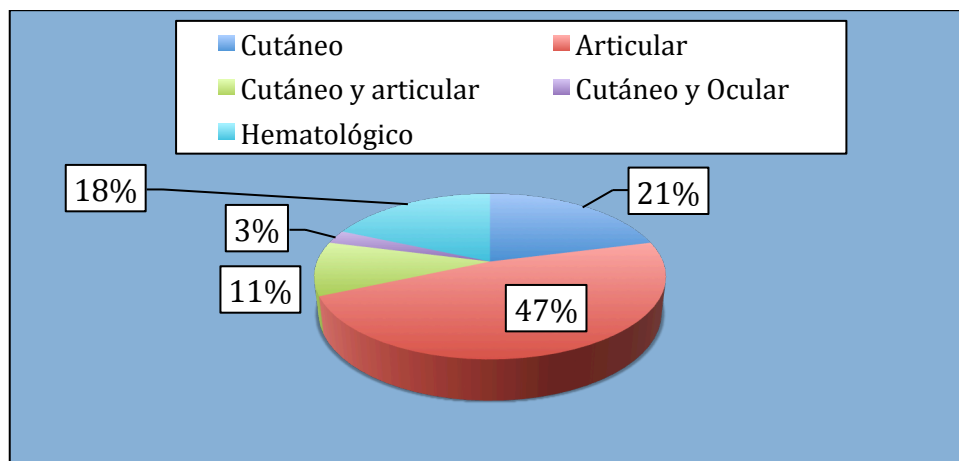
| | Trombosis durante el embarazo | No trombosis |
|------------|-------------------------------|--------------|
| Frecuencia | 0 | 175 (100%) |

T32: Trombosis en embarazo

Esta tabla expone los tipos de brotes presentes en nuestras embarazadas. Los más frecuentes son los articulares, seguidos de los cutáneos (47% y 21% respectivamente). Llama la atención la presencia de 7 pacientes (18%) con brote hematológico.

| Tipo de Brote | Cutáneo | Articular | Cutáneo y articular | Cutáneo y Ocular | Hematológico |
|-----------------------|---------|-----------|---------------------|------------------|--------------|
| Frecuencia | 8 | 18 | 4 | 1 | 7 |
| % del total de brotes | 21% | 47% | 11% | 3% | 18% |

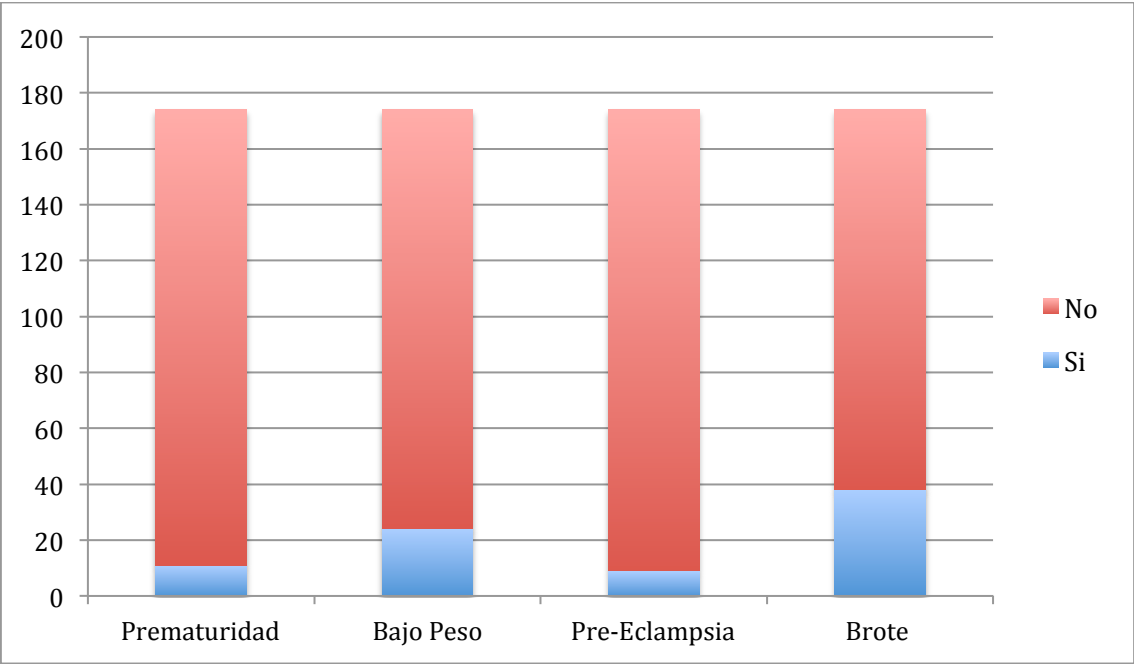
T33: Tipo de brote



G21: Tipo de brote

Es necesario destacar que ninguna paciente tuvo un brote grave, considerándose como tal la nefritis lúpica o la afectación neurológica. Esto está en consonancia con nuestra población en la que ninguna paciente había presentado nefritis lúpica durante el seguimiento.

Para completar este apartado, se ha realizado un gráfico que resume las complicaciones durante el embarazo.



G22: Resumen de Complicaciones

Construcción del Score Predictivo

Análisis Univariante

Factores implicados en peores resultados gestacionales globales

Ya se había señalado al principio de los resultados que existen diferencias significativas en cuanto a la edad, algo que volvemos a recoger en esta tabla.

| | Nacidos vivos | Pérdida gestacional | Valor p |
|----------------|---------------|---------------------|--------------|
| Edad pacientes | 33,63 ± 4,65 | 35,66 ± 4,52 | 0,016 |

T34: Análisis univariante: Edad de las pacientes

Las pérdidas gestacionales se produjeron más en pacientes incluidas en los grupos de mayor edad.

| Grupo de Edad | < 25 años | 25-29 | 30-34 | 35-39 | >40 | Significación Estadística (valor p) |
|---------------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|-------------------------------------|
| Nacidos vivos | 9 (100%) | 25(83,7%) | 63 (84%) | 64 (79%) | 13 (62%) | 0,018 |
| Pérdida gestacional | 0 (0%) | 5 (16,3%) | 12 (16%) | 17 (21%) | 8 (38%) | |

T35: Análisis univariante: Grupos de Edad

Los factores de riesgo vascular no aportaron significación estadística a la hora de evaluar las pérdidas gestacionales en nuestra serie.

| Factores de Riesgo | Nacidos vivos (% total Nacidos Vivos) | Pérdida gestacional (% total pérdidas gestacionales) | Significación estadística (valor p) |
|--------------------|--|---|-------------------------------------|
| Paciente fumadora | 15 (8,6%) | 4 (9,5%) | 0,989 |
| HTA | 3 (1,7%) | 2 (4,8%) | 0,240 |
| Dislipemia | 9 (5,2%) | 1 (2,4%) | 0,440 |

T36: Análisis univariante: Factores de Riesgo

Análisis de Autoanticuerpos

La siguiente tabla recoge si existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de nacidos vivos y de pérdida gestacional para los diferentes tipos de AAF analizados, existiendo diferencias en AL y aCL IgG e IgM. El AL se recoge en múltiples estudios, pero los aCL son más controvertidos según la bibliografía expuesta en la introducción.

| Tipo de Anticuerpo Antifosfolípido positivo | Nacidos vivos (% total Nacidos Vivos) | Pérdida gestacional (% total pérdidas gestacionales) | Significación estadística (valor p) |
|--|---|--|--|
| Anticoagulante Lúpico | 84 (48,3%) | 29 69%) | 0,016 |
| Anticardiolipina IgG | 32 (18,4%) | 17 (40,5%) | 0,002 |
| Anticardiolipina IgM | 37 (21,3%) | 15 (35,7%) | 0,049 |
| Anti β 2 glicoproteína I IgG | 12 (6,9%) | 3 (7,1%) | 0,955 |
| Anti β 2 glicoproteína I IgM | 14 (8%) | 2 (4,8%) | 0,466 |
| Triple Positivo | 10 (71,4%) | 4 (28,6%) | 0,372 |

T37: Análisis univariante: Anticuerpos Antifosfolípido

El mismo procedimiento se lleva a cabo para los demás autoanticuerpos valorados en el estudio. Existe asociación con ANA ($p=0,041$) si bien el porcentaje de positividad para este autoanticuerpos es mayor para el grupo de nacidos vivos que para el de pérdida gestacional.

| Tipo de Autoanticuerpos | Nacidos vivos (% total Nacidos Vivos) | Pérdida gestacional (% total pérdidas gestacionales) | Significación estadística (valor p) |
|-------------------------|--|---|-------------------------------------|
| ANA | 71 (40,8%) | 10 (23,8%) | 0,041 |
| Anti DNA | 13 (7,5%) | 2 (4,8%) | 0,535 |
| Anti Ro | 20 (11,5%) | 6 (14,3%) | 0,618 |
| Anti La | 13 (7,5%) | 3 (7,1%) | 0,942 |

T38: Análisis univariante: Resto de Autoanticuerpos

No se tuvo en cuenta anti-SM, anti-RNP, Anti Jo1 y Anti-SCL70 por no existir ninguno de estos autoanticuerpos positivo en nuestras pacientes y, por tanto, no ser posible realizar cálculos estadísticos.

Grupo Diagnóstico

En esta tabla se ha realizado un análisis tipo ANOVA para valorar si existen diferencias entre los 6 grupos en cuanto al número de abortos, obteniendo significación estadística.

| Grupo de Diagnóstico | SAF | AAF+ | LES | LES + AAF | EITC | EITC + AAF | Significación Estadística (valor p) |
|----------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Nacidos vivos | 37 | 22 | 23 | 22 | 42 | 28 | 0,003 |
| Pérdida gestacional | 15 (28,85%) | 4 (15,4%) | 4 (14,8%) | 6 (21,4%) | 3 (5,5%) | 10 (26,32%) | |
| Total | 52 | 26 | 27 | 28 | 45 | 38 | |

T39: Análisis univariante: Grupo de Diagnóstico

Trombosis previa

Se ha señalado en la parte descriptiva del estudio que las trombosis habían ocurrido solo en 20 pacientes, sobre todo en las del grupo SAF, si bien no hemos obtenido significación estadística en relación al resultado gestacional.

| | Nacidos vivos (% total Nacidos Vivos) | Pérdida gestacional (% total pérdidas gestacionales) | Significación estadística (valor p) |
|------------------|--|---|-------------------------------------|
| Trombosis Previa | 15 (8,6%) | 5 (11,9%) | 0,510 |

T40: Análisis univariante: Trombosis previa

Resultado gestacional previo

Si parece un dato relevante en el análisis univariante la presencia de abortos previos en nuestras gestantes, existiendo significación estadística entre los diferentes grupos. Lo mismo parece ocurrir al tener en cuenta el número de los abortos previos.

| | Nacidos vivos (% total Nacidos Vivos) | Pérdidas Gestacionales previa (% total Pérdidas Gestacionales) | Significación estadística (valor p) |
|-----------------|--|---|-------------------------------------|
| Abortos previos | 117 (67,2%) | 35 (83,3%) | 0,005 |

T41: Análisis univariante: Pérdida gestacional previas

| Número de abortos previos | Significación Estadística (valor p) |
|---------------------------|-------------------------------------|
| T de Student | 0,02 |

T42: Análisis univariante: Número de perdidas gestacionales previas

Tabla resumen del análisis univariante

La siguiente tabla resume las variables estadísticamente significativas obtenidas en el análisis univariante. Serán posteriormente introducidas en el modelo multivariante para obtener las que realmente se incluyen y su peso como Exponente B para construir el Score.

| Variables Significativas | Significación estadística (valor p) |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Anticoagulante Lúpico | 0,016 |
| Anticardiolipina IgG | 0,002 |
| Anticardiolipina IgM | 0,049 |
| ANA | 0,041 |
| Edad de la paciente | 0,016 |
| Aborto previo | 0,005 |
| Grupo Diagnóstico | 0,003 |

T43: Análisis univariante: Resumen de Variables

Regresión Logística

Una vez introducidas las 7 variables anteriores, se excluyeron por el siguiente orden aquellas cuyo p no era significativa. La exclusión se realizó de una en una según el valor de p fuera el más alto del modelo. Se asumió por tanto que las variables no utilizadas para el Score fueron variables confundentes.

Una vez obtenidas éstas, se explica a continuación la regresión lineal utilizada y su forma de usarla posteriormente para construir el Score

Casos incluidos en el modelo

| Número de Casos | |
|--------------------------|------------|
| Incluidos en el Análisis | 216 (100%) |
| Pérdidas | 0 (0%) |

T44: Regresión Logística: Casos Incluidos

Selección de Variable Dependiente

Como se ha comentado en el apartado de Pacientes y Método, al ser el evento a evitar la Pérdida gestacional adquiere el valor 1.

| Codificación de Variable Dependiente | |
|--------------------------------------|---------|
| Pérdida gestacional | Valor 1 |
| Nacidos Vivos | Valor 0 |

T45: Regresión Logística: Variable Dependiente

Bloque de Inicio:

Porcentaje pronosticado por el modelo

| | | Pronosticado | | Corrección de Porcentaje |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------|--------------------------|
| | | Recién Nacido Vivo | Aborto | |
| Observado | Recién Nacido Vivo | 174 | 0 | 100% |
| | Aborto | 42 | 0 | 0% |
| Porcentaje Global | | | | 80,6% |

T46: Regresión Logística: Pronosticado

Variables no incluidas en la ecuación

Estas variables son las consideradas independientes dentro del modelo.

| Variables | Valor | Significación estadística (p) |
|-----------------------|-------|-------------------------------|
| Anticoagulante Lúpico | 5,802 | 0,016 |
| Anticardiolipina IgG | 9,409 | 0,002 |
| Edad de la paciente | 5,852 | 0,016 |
| Aborto Previo | 7,738 | 0,005 |

T47: Regresión Logística: Variables no incluidas en el Score

Bloque Modelo Entrar

Prueba de coeficiente del modelo

| | Chi Cuadrado | Significación (p) |
|---------|--------------|-------------------|
| Escalón | 29,024 | 0,000 |
| Bloque | 29,024 | 0,000 |
| Modelo | 29,024 | 0,000 |

T48: Regresión Logística: Prueba de Coeficiente

Resumen del Modelo

| Logaritmo de verosimilitud -2 | R cuadrado de Cox y Snell | R cuadrado de Nagelkerke |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 183,781 | 0,126 | 0,201 |

T49: Regresión Logística: Resumen del Modelo

Tabla de Clasificación

| | | Pronosticado | | Corrección de Porcentaje |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------|--------------------------|
| | | Recién Nacido Vivo | Aborto | |
| Observado | Recién Nacido Vivo | 173 | 1 | 99,4% |
| | Aborto | 36 | 6 | 14,3% |
| Porcentaje Global | | | | 82,9% |

T50: Regresión Logística: Tabla de Clasificación

Variables de la Ecuación

| Variables de la Ecuación | | | |
|--------------------------------|-------|---------|------------------------------|
| | B | Exp (B) | Intervalo de Confianza (95%) |
| Edad de la paciente | 0,097 | 1,102 | 1,013-1,199 |
| Anticoagulante Lúpico positivo | 0,920 | 2,51 | 1,156-5,449 |
| Anticardiolipina IgG | 1,408 | 4,09 | 1,835-9,113 |
| Aborto Previo | 1,052 | 2,86 | 1,258-6,518 |

T51: Regresión Logística: Variables de la Ecuación

En este punto se ha de explicar que la edad del modelo se ha utilizado de forma absoluta. No obstante, para obtener unos puntos de corte más manejables para la práctica diaria, se ha decidido dividir la edad de las pacientes por el rango de edades en el cual se puede considerar fértil: de 16 a 45 años, siendo 29 años. Ninguna de las pacientes de nuestra serie queda excluida de este rango.

Esta división para adecuar el Score no modifica los exponentes ni el área bajo la curva calculada posteriormente.

Construcción del Score

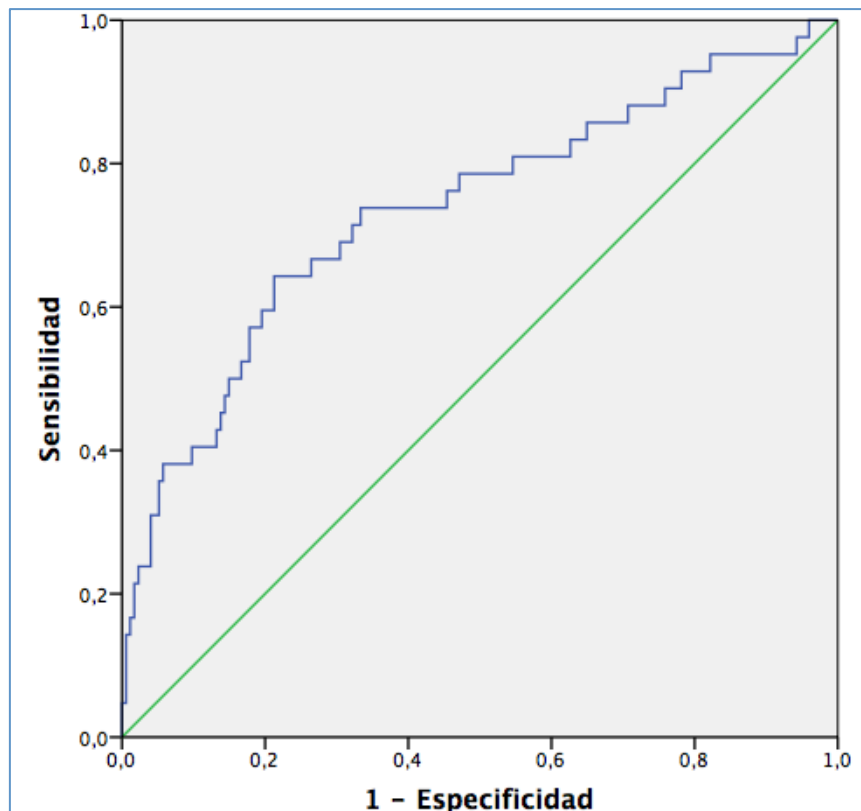
$$1,1 \times \text{Edad}/29 + 2,5 \times \text{Anticoagulante Lúpico positivo} + 4 \times \text{Anticardiolipina IgG positivo} + 3 \times \text{Aborto Previo}$$

T52: Regresión Logística: Score

Curva ROC

Una vez obtenido el Score se construye una curva ROC para determinar el Área Bajo la Curva de ésta para saber el rendimiento diagnóstico.

Posteriormente se utiliza para determinar los valores de Sensibilidad y Especificidad más convenientes para nuestro objetivo.



G23: Curva ROC global

| | |
|--------------------|-------|
| Área Bajo la Curva | 0,735 |
|--------------------|-------|

T53: Curva ROC: área bajo la curva

El grado de predicción se determinó siguiendo la clasificación de Sweets⁹⁸ para los valores de Área Bajo la Curva: mala (0.5-0.6), pobre (0.6-0.7), satisfactoria (0.7-0.8), buena (0.8-0.9) y excelente (0.9-1). Nuestro modelo muestra un grado **satisfactorio**.

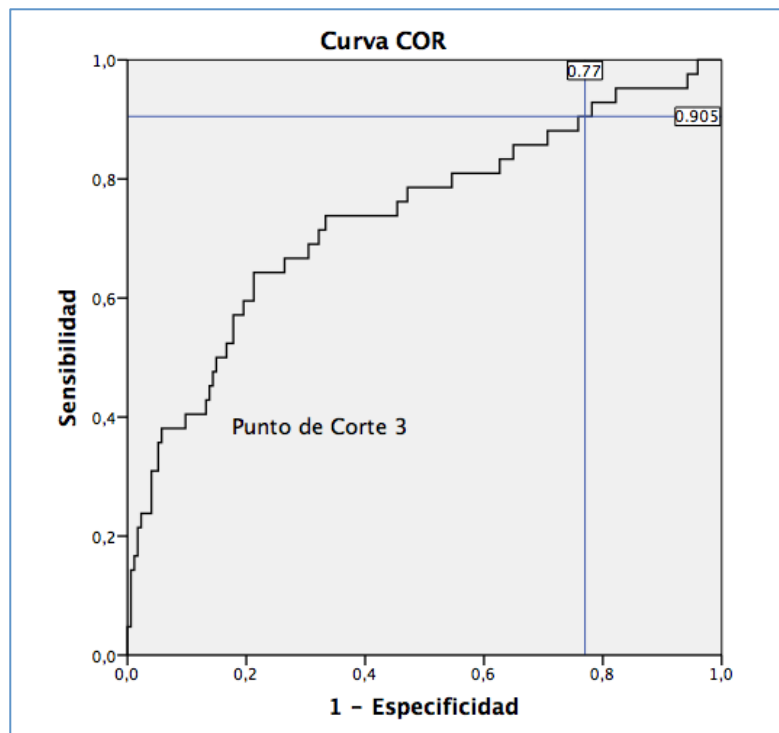
Determinación de los puntos de corte para Sensibilidad y Especificidad del modelo

- Punto de Corte 3

| Punto 3 | | | |
|---------------|-------|-------|-------|
| | Menor | Mayor | Total |
| Nacidos Vivos | 40 | 134 | 174 |
| Abortos | 4 | 38 | 42 |
| Total | 44 | 172 | 216 |

| Punto 3 | |
|---------------------------|-------|
| Sensibilidad | 90,5% |
| Especificidad | 23% |
| Valor Predictivo Positivo | 22% |
| Valor predictivo Negativo | 91% |

T54: Curva ROC: Punto de Corte 3



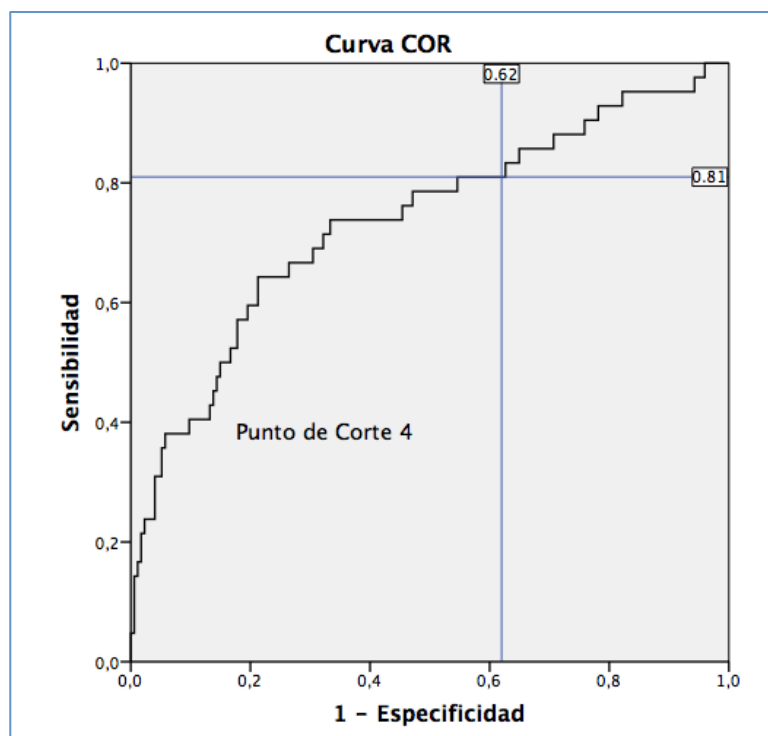
G24: Curva ROC Punto 3

- **Punto de Corte 4**

| Punto 4 | | | |
|---------------|-------|-------|-------|
| | Menor | Mayor | Total |
| Nacidos Vivos | 66 | 108 | 174 |
| Abortos | 8 | 34 | 42 |
| Total | 74 | 142 | 216 |

| Punto 4 | |
|---------------------------|--------------|
| Sensibilidad | 81% |
| Especificidad | 38% |
| Valor Predictivo Positivo | 24% |
| Valor predictivo Negativo | 89,2% |

T55: Curva ROC: Punto de Corte 4



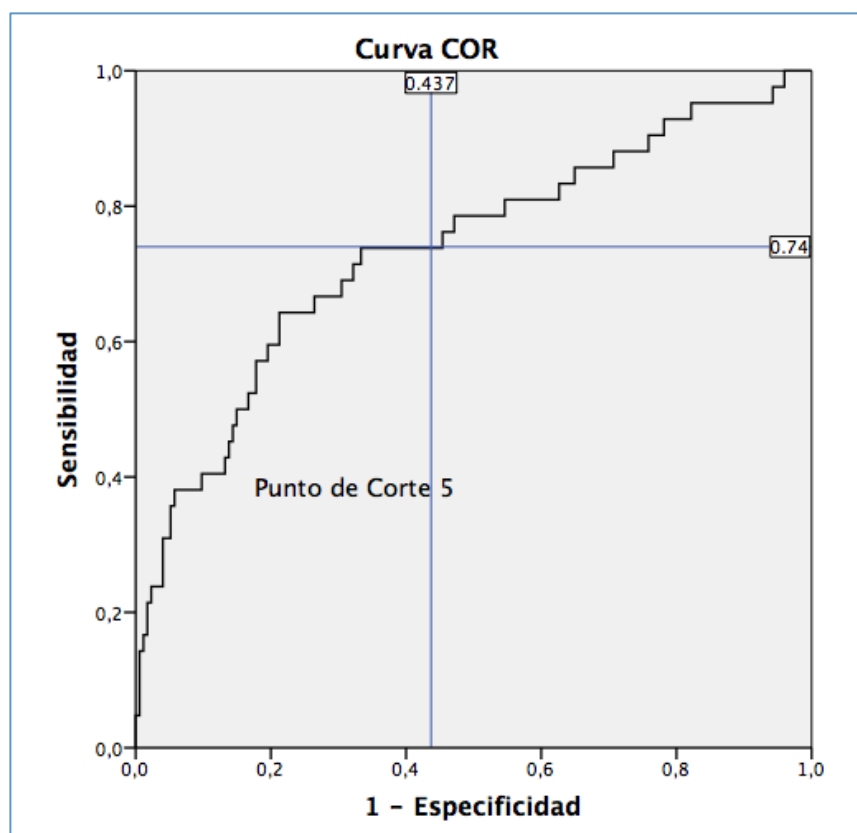
G25: Curva ROC Punto 4

- Punto de Corte 5

| Punto 5 | | | |
|---------------|-------|-------|-------|
| | Menor | Mayor | Total |
| Nacidos Vivos | 98 | 76 | 174 |
| Abortos | 11 | 31 | 42 |
| Total | 109 | 107 | 216 |

| Punto 5 | |
|---------------------------|-------|
| Sensibilidad | 74% |
| Especificidad | 56,3% |
| Valor Predictivo Positivo | 29% |
| Valor predictivo Negativo | 90% |

T56: Curva ROC: Punto de Corte 5



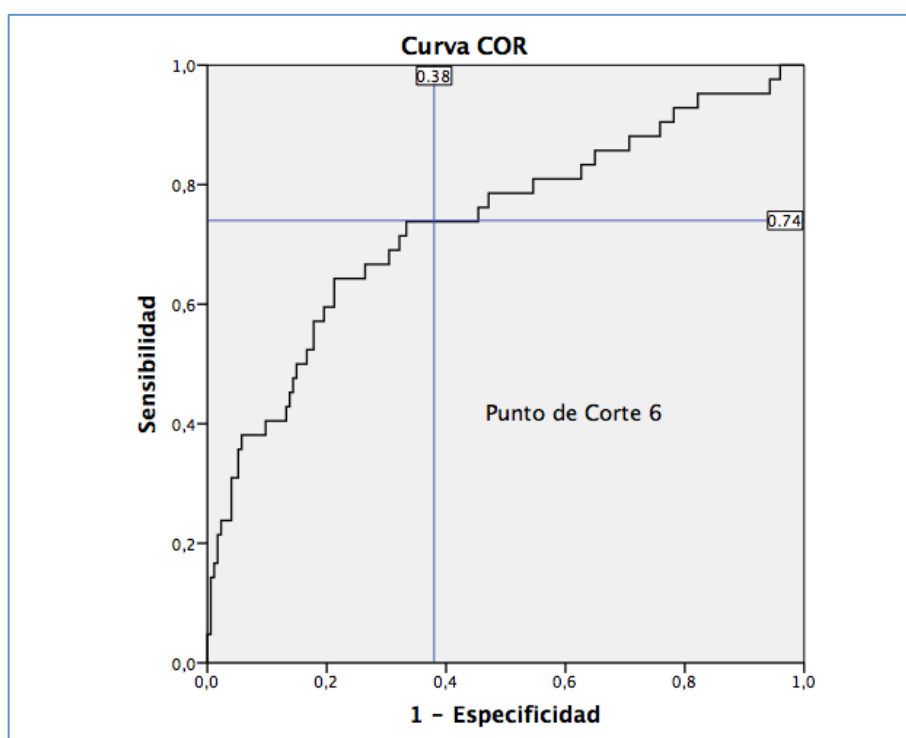
G26: Curva ROC Punto 5

- Punto de Corte 6

| Punto 6 | | | |
|---------------|-------|-------|-------|
| | Menor | Mayor | Total |
| Nacidos Vivos | 108 | 66 | 174 |
| Abortos | 11 | 31 | 42 |
| Total | 119 | 97 | 216 |

| Punto 6 | |
|---------------------------|-----|
| Sensibilidad | 74% |
| Especificidad | 62% |
| Valor Predictivo Positivo | 32% |
| Valor predictivo Negativo | 91% |

T57: Curva ROC: Punto de Corte 6



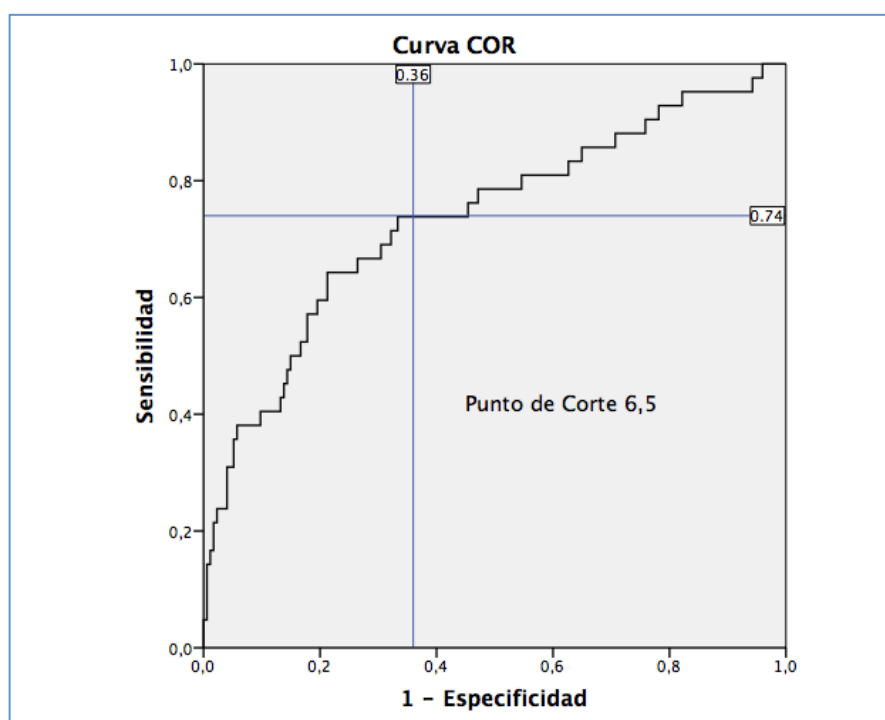
G27: Curva ROC Punto

- Punto de Corte 6,5

| Punto 6,5 | | | |
|---------------|-------|-------|-------|
| | Menor | Mayor | Total |
| Nacidos Vivos | 111 | 63 | 174 |
| Abortos | 11 | 31 | 42 |
| Total | 122 | 94 | 216 |

| Punto 6,5 | |
|---------------------------|-----|
| Sensibilidad | 74% |
| Especificidad | 64% |
| Valor Predictivo Positivo | 33% |
| Valor predictivo Negativo | 91% |

T58: Curva ROC: Punto de Corte 6,5



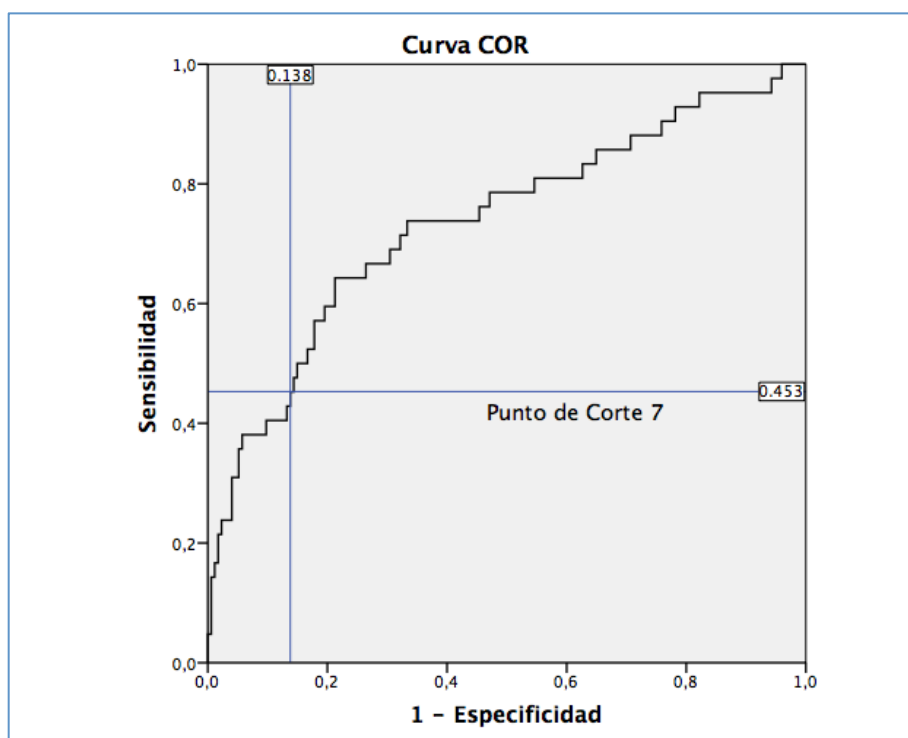
G28: Curva ROC Punto 6,5

- **Punto de Corte 7**

| Punto 7 | | | |
|---------------|-------|-------|-------|
| | Menor | Mayor | Total |
| Nacidos Vivos | 150 | 24 | 174 |
| Abortos | 23 | 19 | 42 |
| Total | 173 | 43 | 216 |

| Punto 7 | |
|---------------------------|-------|
| Sensibilidad | 45,3% |
| Especificidad | 86,2% |
| Valor Predictivo Positivo | 44,2% |
| Valor predictivo Negativo | 87% |

T59: Curva ROC: Punto de Corte 7



G29: Curva ROC Punto

Una vez realizados los cálculos de los puntos de corte, se buscó el punto con mayor Sensibilidad (capacidad para determinar que pacientes tienen mayor probabilidad de Pérdida Gestacional) y alto Valor Predictivo Negativo (obtener una puntuación por debajo de ese valor y realmente ser un Recién Nacido Vivo).

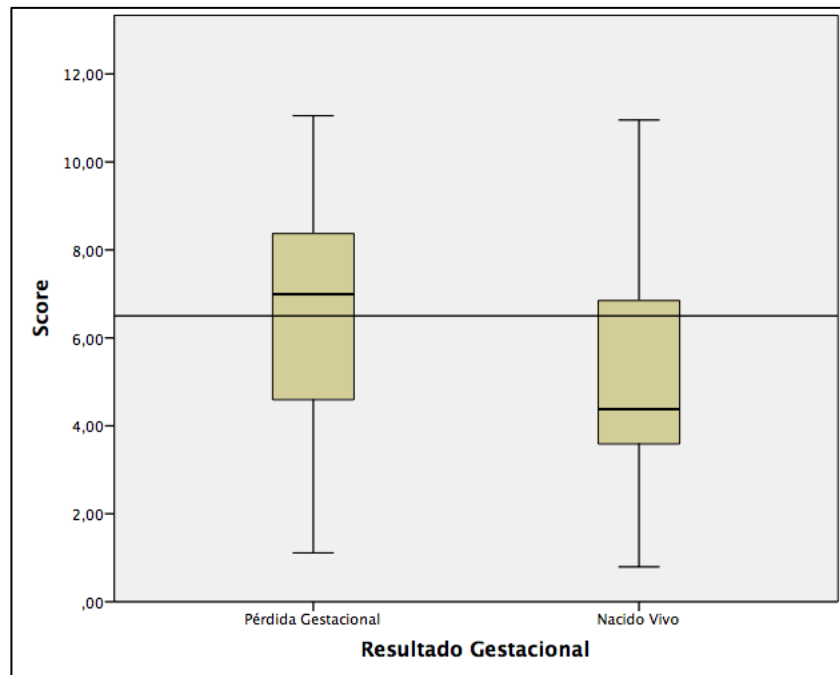
Se eligió el punto de corte 6,5 por tener la mayor Sensibilidad (74%) con un buen VPN (91%).

Tabla Resumen de Puntos de Corte

| | Punto 3 | Punto 4 | Punto 5 | Punto 6 | Punto 6,5 | Punto 7 |
|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|
| Sensibilidad | 90,5% | 81% | 74% | 74% | 74% | 45,3% |
| Especificidad | 23% | 38% | 56,3% | 62% | 64% | 86,2% |
| Valor Predictivo Positivo | 22% | 24% | 29% | 32% | 33% | 44,2% |
| Valor Predictivo Negativo | 91% | 89,2% | 90% | 91% | 91% | 87% |
| Índice de Youden ⁹⁹ | 0,135 | 0,19 | 0,303 | 0,36 | 0,38 | 0,315 |

T60: Curva ROC: Tabla resumen puntos de corte

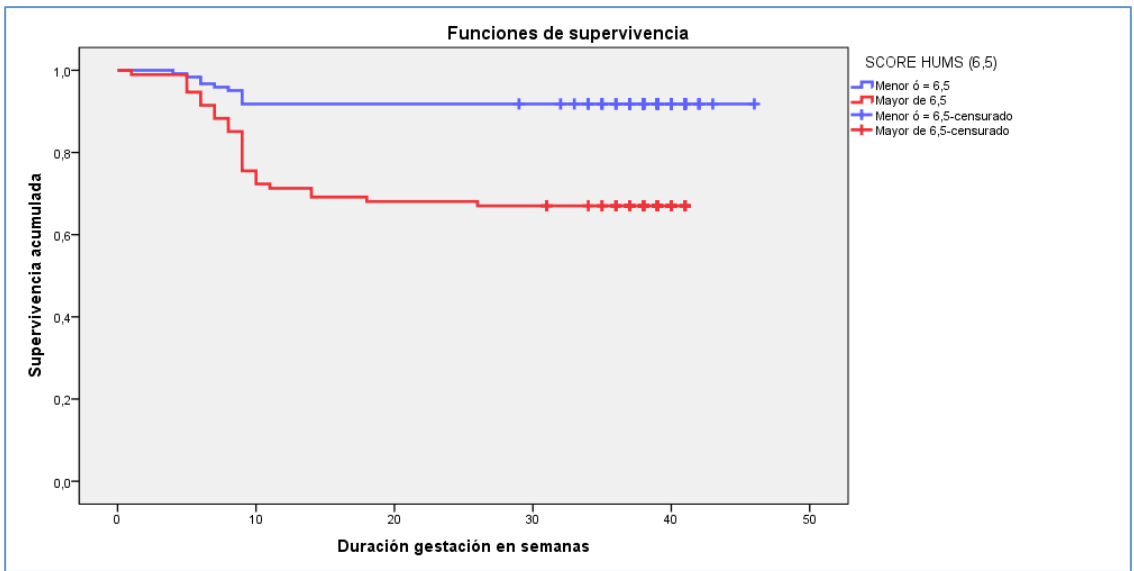
En la siguiente gráfica se representa para el punto de corte 6,5 el resultado gestacional.



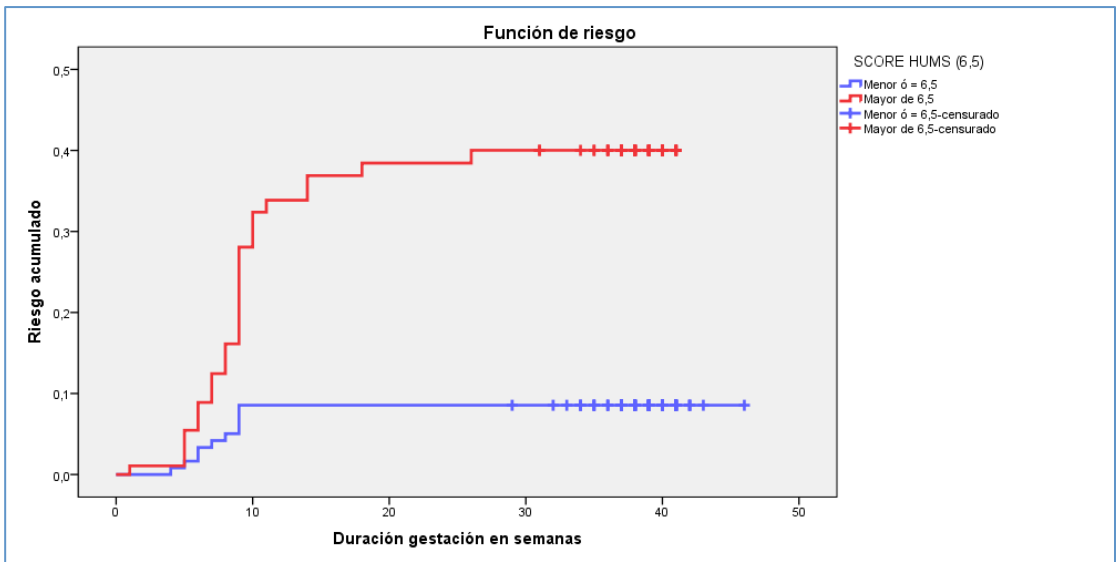
G30: Diagrama de Cajas para pérdida gestacional para 6,5 puntos

Curva de Supervivencia

En este punto se realizó un análisis gráfico de la supervivencia, en este caso interpretada como Nacido Vivo, y el riesgo acumulado, interpretado como Pérdida Gestacional, según el punto de corte del Score diseñado.



G31: Función de Supervivencia para 6,5 puntos



G32: Función de Riesgo para 6,5 puntos

Validación prospectiva del Score

Se recogieron un total de 64 pacientes con Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas embarazadas como población de validación.

Resultado Gestacional

| Resultado Gestacional | Número de pacientes (porcentaje del total) |
|-----------------------|---|
| Nacido vivo | 49 (76,6%) |
| Pérdida Gestacional | 15 (23,4%) |

T61: Validación Score: Resultado Gestacional

Para conocer si las poblaciones eran independientes en cuanto al porcentaje de Pérdidas Gestacionales se realiza una prueba de Chi-Cuadrado.

| | |
|--------------|----------|
| Chi Cuadrado | p= 0,486 |
|--------------|----------|

T62: Validación Score: Chi cuadrado para independencia por abortos

Esto nos indica que las poblaciones son independientes para el número de abortos.

Edad de las pacientes

Al igual que en la población inicial, se representa aquí los cálculos estadísticos en cuanto a la edad.

| | Media | Mediana | Mínimo | Máximo | Desviación estándar |
|------------------------|-------|---------|--------|--------|---------------------|
| Total embarazadas | 35,72 | 35,64 | 26,78 | 44,81 | 4,39 |
| Nacidos vivos | 35,38 | 35,44 | 26,78 | 44,81 | 4,39 |
| Pérdidas gestacionales | 36,86 | 36,51 | 30,33 | 42,94 | 4,39 |

T63: Validación Score: Edad de las pacientes

Para valorar si la variable edad era similar en la población utilizada como Prueba respecto a la población con la que se ha creado el Score:

| | Edad durante el Embarazo | |
|-----------------|--------------------------|---------------------------|
| | Media de Edad | Significación Estadística |
| Grupo Inicial | 34,11 ± 4,67 | 0,014 |
| Grupo de Prueba | 35,72 ± 4,39 | |

T64: Validación Score: Comparativa de Edad

Existían diferencias estadísticamente significativas en la variable de edad en el conjunto de la muestra y en el grupo de Nacidos Vivos, siendo la media de edad más alta en la población de prueba.

No se pudo asumir que las poblaciones eran similares en cuanto a la edad.

Análisis de las variables incluidas en el Score

Se analizaron únicamente en este punto las variables independientes que se incluyeron en el Score:

| | Anticoagulante Lúpico | | IgG Anticardiolipina | | Abortos Previos | |
|---------------|-----------------------|----|----------------------|----|-----------------|----|
| | Si | No | Si | No | Si | No |
| Total | 32 | 32 | 15 | 49 | 33 | 31 |
| Abortos | 9 | 6 | 7 | 8 | 11 | 4 |
| Nacidos Vivos | 23 | 26 | 8 | 41 | 22 | 27 |

T65: Validación Score: Variables incluidas en Score

Para conocer si existen diferencias en estas variables en la población de Prueba frente a la población inicial, se realizó el análisis estadístico correspondiente

| | Anticoagulante Lúpico | | |
|-----------------|-----------------------|----------|---------------------------|
| | Positivo | Negativo | Significación Estadística |
| Grupo Inicial | 113 | 103 | 0,745 |
| Grupo de Prueba | 32 | 32 | |

| | IgG Anticardiolipina | | |
|-----------------|----------------------|----------|---------------------------|
| | Positivo | Negativo | Significación Estadística |
| Grupo Inicial | 49 | 167 | 0,9 |
| Grupo de Prueba | 15 | 49 | |

| | Abortos Previos | | |
|-----------------|-----------------|----|---------------------------|
| | Si | No | Significación Estadística |
| Grupo Inicial | 117 | 99 | 0,665 |
| Grupo de Prueba | 33 | 31 | |

T66: Validación Score: Comparativa AL, aCL y abortos previos

No existe diferencia en el perfil de autoanticuerpos presentes en el Score ni en el antecedente de Abortos entre ambas poblaciones.

Tabla Resumen de Población del Score y Población de Validación

| | Población del Score (% del total) | Población de Validación (% del total) | Valor p |
|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Número de Embarazos | 216 (100%) | 64 (100%) | |
| Pérdidas Gestacionales | 41 (19%) | 15 (23,4%) | p= 0,486 |
| Edad Gestacional | 34,11 ± 4,67 | 35,72 ± 4,39 | p= 0,014 |
| Abortos previos | 117 (54%) | 33 (51,6%) | p=0,665 |
| AL | 113 (52,3%) | 32 (50%) | p=0,745 |
| aCL | 49 (22,7%) | 15 (23,4%) | p=0,9 |

T67: Validación Score: Resumen variables

Aplicación del Score a la población de prueba

Una vez obtenidas las variables aplicadas en el Score y conocido el resultado gestacional, se aplicó el Score para determinar si la Sensibilidad y VPN coinciden y, por tanto, podían predecir de forma correcta los abortos.

En la siguiente tabla se exponen los abortos y nacidos vivos esperados que para el punto de corte 6,5 debería haber detectado el Score, con una Sensibilidad de 74% y una Especificidad del 64%.

| | Nacido Vivo | | Aborto | |
|---------|-------------|------|--------|------|
| | <6,5 | >6,5 | <6,5 | >6,5 |
| Teórico | 18 | 31 | 4 | 11 |

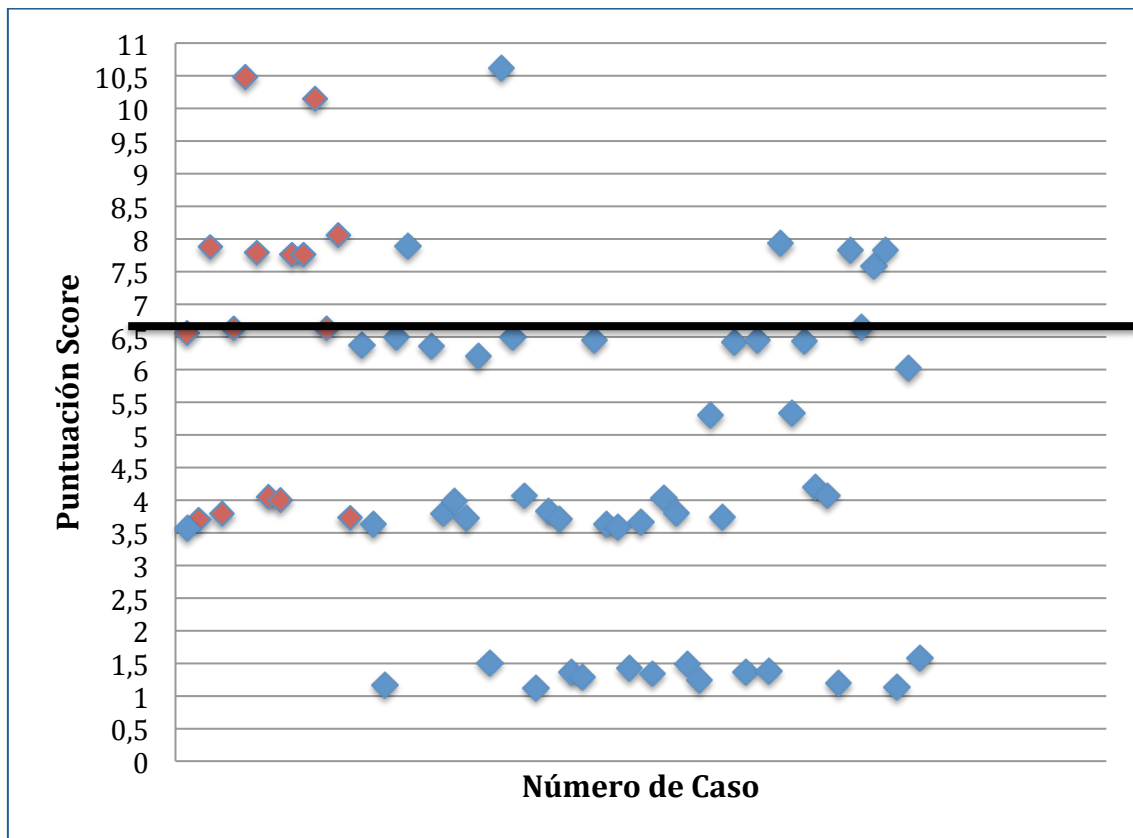
T68: Validación Score: Pérdidas gestacionales esperados

Seguidamente se obtuvieron los resultados reales en la siguiente tabla

| | Punto 6,5 | | Total |
|---------------|-----------|-------|-------|
| | Menor | Mayor | |
| Nacidos Vivos | 41 | 8 | 49 |
| Abortos | 5 | 10 | 15 |
| Total | 46 | 18 | 64 |

T69: Validación Score: Pérdidas gestacionales reales

El siguiente gráfico representa la distribución del score, donde cada valor en rojo supone un aborto y la línea de separación se sitúa en el punto 6,5.



G33: Casos según pérdida gestacional en población de validación

Finalmente se calcularon los valores de Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo Positivo y Negativo en esta población:

| Punto 6,5 | |
|---------------------------|-----|
| Sensibilidad | 84% |
| Especificidad | 66% |
| Valor Predictivo Positivo | 56% |
| Valor predictivo Negativo | 89% |

T70: Validación Score: Sensibilidad, Especificidad, VPN y VPP

Discusión

Discusión

En este trabajo se ha realizado un estudio para identificar las variables que en nuestro medio influyen en el resultado gestacional de las pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

A partir del análisis multivariante se han seleccionado las variables de edad, abortos previos, IgG aCL y AL para se construir el Score predictivo en gestantes con enfermedades autoinmunes. El punto de corte seleccionado con la curva ROC permite identificar las pacientes con más riesgo de pérdida fetal y las gestantes con altas probabilidades de tener un recién nacido vivo (VPN 91%).

A continuación se van a analizar los resultados comparándolos con otros estudios publicados donde se incluyen pacientes embarazadas con patología autoinmune. Así mismo se comparará con otros scores predictivos realizados con pacientes con enfermedades autoinmunes.

Antes de nada se ha de comentar que, si bien la producción científica en torno al síndrome antifosfolípido y los peores resultados gestacionales en EAS es muy amplia, no existe en la literatura consultada ningún artículo que realice específicamente un estudio solo con embarazadas y desarrolle un score predictivo de pérdidas gestacionales. Por tanto, todos los artículos de los que se hable posteriormente pueden ser similares pero ninguno tendrá la misma finalidad que el nuestro.

Esto condiciona además el método de selección de pacientes. En nuestro caso se ha realizado una selección consecutiva de pacientes embarazadas con determinadas enfermedades autoinmunes, similar a como se hace en el score APL-S⁹⁵ y en el GASPP⁹⁶.

A continuación se van a comparar los resultados obtenidos en nuestra población con otras similares para después valorar las diferencias con los scores ya publicados.

Factores asociados a mala evolución en pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Factores Generales

Hipertensión Arterial

La HTA supone un factor de riesgo muy involucrado en los peores resultados gestacionales en la población general⁶¹. En nuestra muestra sólo se ha encontrado 5 embarazos (2,3%) de pacientes con HTA de los cuales 2 (40%) finalizaron en pérdida gestacional.

En la serie presentada por Kwok¹⁰⁰ se analizan un total de 55 embarazadas con LES, las cuales son divididas en dos grupos: las que habían presentado nefritis lúpica en algún momento de su evolución (30 pacientes) y las que no (25 pacientes). Valorando los datos de HTA, 13 pacientes (23,6%) habían sido diagnosticadas previo al embarazo estudiado, pero únicamente correspondían al grupo de nefropatía lúpica previa. Parece quedar claro con este estudio que la nefropatía lúpica juega un papel importante en el desarrollo de HTA en LES, lo que nos ayuda a entender por qué nuestras pacientes tienen un porcentaje más bajo de hipertensión, dado que ninguna de las incluidas en nuestra serie había desarrollado nefritis.

De nuestra serie, 9 embarazos (4,2%) desarrollaron pre-eclampsia en el curso del mismo. Supone un número muy bajo de pacientes, no siendo por tanto apto para obtener conclusiones de asociación a pérdidas gestacionales en nuestra serie. Estos datos son similares a los porcentajes de pre-eclampsia presentes en LES³⁵.

En el estudio de Chakravarty¹⁰¹ donde se evalúan embarazadas con LES, 12 pacientes (25%) de las 48 estudiadas desarrollaron pre-eclampsia, si bien el 30% de la muestra tenía antecedentes de nefritis lúpica. Finalmente, en el análisis de Abalos¹⁰² realizado sobre 129 estudios de población general procedentes de 40 países diferentes, se concluye que a pesar de las variaciones demográficas la incidencia global de pre-eclampsia es de un 4,9%, un dato muy similar al obtenido en nuestro estudio.

Por tanto, al igual que la HTA, la pre-eclampsia es más prevalente en las series consultadas en pacientes con nefritis lúpica previa.

Tabaco

Conocemos que las mujeres fumadoras tienen peor pronóstico obstétrico⁷⁴ pero en nuestra serie no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa con más pérdidas gestacionales. Eso parece deberse a que solo 19 pacientes (8,8%) eran fumadoras previo al embarazo del estudio.

Revisando estudios^{103,104} de prevalencia en mujeres anglosajonas de población general, entre el 11 y el 15% fumaba previo a los embarazos. Estos datos son más elevados que los encontrados en nuestra población, probablemente por la conciencia de enfermedad que puedan tener nuestras pacientes y por conocer el riesgo de fumar y padecer una trombosis en caso de positividad a anticuerpos antifosfolípido.

El estudio de Ugarte⁶¹ valora las trombosis postparto, habiendo determinado que las pacientes lúpicas con dos factores de riesgo, entre los cuales se encuentra el tabaco, aumenta la probabilidad de trombosis¹¹⁴.

Por tanto se debe aconsejar a las pacientes fumadoras con deseo gestacional que durante la planificación del embarazo dejen de fumar, tanto para disminuir las probabilidades de pérdida gestacional como para evitar trombosis postparto.

Edad

Los datos del INE⁹⁷ de 2017 reflejan que en España se tienen hijos cada vez más tarde, con mayor incidencia de nacimientos entre los 33 y 36 años. Las mujeres con más edad tienen más predisposición a abortos espontáneos dentro de la población general^{81,82,86}. Según un estudio¹⁰⁶ el porcentaje de abortos para el rango de 30 a 35 años es de un 15% y del 25% en el rango 35 a 40 años.

Nuestro estudio valora dos poblaciones, una con una media de edad de $34,11 \pm 4,67$ años y otra de $35,72 \pm 4,39$ años, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la edad del grupo con pérdidas gestacionales y el de nacidos vivos. Comparando nuestros resultados con otras series de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, el estudio de Clowse³⁸ establece una media de edad de población americana con LES en 30 años frente a los 27,5 años en población general. En otro estudio¹⁰⁶, en el cual se valoraba la presencia de anticuerpos antifosfolípido de cualquier clase y su asociación con complicaciones gestacionales, la edad media de la población estudiada fue de 32,3 años.

Nuestra muestra sigue la tendencia del resto de la población, siendo similar también a otras series de pacientes con enfermedades autoinmunes. Esto hace que se considere un factor independiente y por tanto se incluya en el Score predictivo.

Factores Propios de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Como se ha visto en el apartado de introducción las EAS por si mismas tienen peores resultados gestacionales.

Parece necesario comparar nuestra serie de casos con la del estudio PROMISSE³⁹ para buscar paralelismos con los factores que se asocian en su población. Se debe tener en cuenta que este estudio considera “resultado gestacional adverso” sólo pérdidas fetales, no teniendo en cuenta los abortos espontáneos de menos de 10 semanas. A continuación se exponen los principales resultados de este estudio.

1.- Peores resultados obstétricos en el grupo de AAF con 43,8% de pérdidas gestaciones, frente al 15,4% del grupo sin AAF. Esta diferencia no es tan acusada en nuestro estudio, con un 21,1% en el grupo AAF y un 19,1% en el grupo no AAF, pero existiendo también diferencias estadísticamente significativas.

2.- Anticoagulante Lúpico: en nuestro estudio el 53,2% de las pacientes tenían positividad para AL, siendo en el estudio PROMISSE el 8,8%. A pesar de esta discordancia de porcentajes, en ambos se ha observado una mayor tendencia a pérdidas gestacionales, con diferencias significativas en las dos poblaciones.

En su estudio señalan que los peores resultados obstétricos no dependen en si mismos de la enfermedad sino de los factores que se asocian a ella: las mujeres de raza blanca, sin anticoagulante lúpico y sin HTA son las que mejores resultados gestacionales tienen.

Otro dato de interés es la aparición de brotes de estas enfermedades durante el embarazo. En nuestra serie no hubo brotes graves, observando un porcentaje global de brotes leve-moderados en el 22% de los casos, con predominio en el grupo de LES (37% en este grupo). Comparado con otros estudios⁴¹ en los que los brotes son hasta en el 60% de los pacientes vemos que en nuestro estudio los brotes son menores en cuanto a frecuencia e intensidad. No obstante, hemos de volver a comentar que en nuestra población ninguna paciente había presentado nefropatía lúpica, teniendo en cuenta que la afectación renal tiene más probabilidades de desarrollar un brote de cualquier tipo durante el embarazo⁴⁰.

Sabemos con certeza que los brotes graves son un factor de riesgo para las madres y los fetos¹⁰⁷, siendo un desafío tanto detectarlos como tratarlos sin producir teratogenia¹⁰⁸.

Lo que si parece claro, tanto en el estudio PROMISSE³⁹ como en otras series¹¹⁵, la presencia de AAF y en especial de AL y de aCL se asocia con más riesgo de pérdida gestacional.

En nuestro estudio, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, existe asociación estadística con gran peso en el Score predictivo de la positividad para AL, lo cual viene a confirmar su gran implicación en pérdidas gestacionales⁸⁴.

Además, la aCL en su isotipo IgG también es incluida en el Score con gran peso, algo que algunos estudios se ha puesto en duda como factor asociado⁴⁹. Probablemente esté en relación con la gran variabilidad entre centros que existe a la hora de realizar las determinaciones de estos autoanticuerpos.

Un dato a tener en cuenta es el de los llamados “Tripe Positivos”¹¹⁵, aunque en nuestro estudio no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa debido a la baja prevalencia de pacientes con esta característica. Probablemente se deba a la baja frecuencia de esta condición en nuestras pacientes (6,5% del total) pero, analizando el resultado del Score donde se incluye aCL y AL si se puede decir que el “Doble Positivo” sería un factor de riesgo, algo que ya queda reseñado en otra serie publicada¹⁰⁹.

Comparación de Pérdidas Gestacionales con otros estudios

Se comentará a continuación alguno de los estudios más recientes que valoran datos demográficos y descriptivos de pérdidas gestacionales en pacientes con poblaciones similares a las nuestras.

En un estudio multicéntrico liderado por M. Deguchi¹¹⁰ y publicado en Julio de 2017 se valoran 81 embarazos de 69 mujeres diferentes con diagnóstico de SAF.

La media de edad de las pacientes era de $34,1 \pm 4$ años. 45 mujeres habían sido diagnosticadas de SAF primario y el resto eran SAF secundarios asociados a LES. En cuanto a historia obstétrica, sus pacientes tuvieron una media de 3 (0-7) embarazos, 0 (0-2) a término y 2 (0-7) pérdidas fetales. 67 embarazos (82,7%) llegaron a término. Dentro de los factores asociados a las pérdidas fetales, en el análisis multivariante sólo se incluye la historia previa de pérdida fetal a pesar de AAS a dosis bajas, HBPM y la terapia activa durante el embarazo con aspirina a dosis bajas y HBPM.

La media de edad es muy similar a la de nuestro estudio, así como la historia obstétrica. Lo mismo ocurre con los embarazos con desenlace en recién nacido vivo: 81% del total en nuestro caso frente al 82,7%.

En el análisis multivariante que se realiza se incluyen los embarazos que han ido mal a pesar de haber sido tratadas con AAS y HBPM, tanto en gestaciones anteriores como en la actual.

Nuestro Score no incluye los tratamientos previos ni los realizados durante la gestación, algo que se podría considerar una limitación pero que, como se verá más adelante en otros estudios en los que se crean scores de riesgo, tampoco son incluidos en sus modelos multivariantes.

En el estudio de Rufatti⁴⁸ publicado en el año 2011 valoraron los resultados gestacionales de pacientes con SAF primario de 410 embarazos, obteniendo un total de 57 pérdidas gestacionales (13,9%). Nuestro estudio sólo en el grupo de SAF primario tuvo un 28,8% de pérdidas gestacionales, lo que hace pensar que la edad jugó también un papel importante dado que su media de edad era de 31 años frente a los 34,7 años de la nuestra. Analizan frente a un grupo control los factores asociados a peores resultados gestacionales y, si bien los resultados son dispares y algunos de ellos poco creíbles (tener positivo sólo un anticuerpo antifosfolípido tiene un RR de 0,4 [IC 0,1-0,9] y por tanto es factor de buen pronóstico), sí que valoran como uno de los factores de peor resultado la presencia de AL, con un RR de 4 [IC 1,8-9,1], similar al de nuestro Score.

Para terminar este apartado, se analiza el estudio realizado por el grupo de Canti⁵⁵, publicado en 2012, en el cual analizan un total de 221 embarazos procedentes de 181 pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. La edad media global de las pacientes fue de 34 ± 4 años, muy similar a la nuestra. Fueron divididas en 5 grupos:

- Grupo 1: Con enfermedad autoinmune definida de las cuales eran 27 LES, 34 EITC, 9 Sjögren, 9 EMTC, 10 vasculitis, 4 Behçet, 2 Takayasu, 2 vasculitis cerebrales y 2 urticaria-vasculitis.
- Grupo 2: 39 con SAF Primario.
- Grupo 3: con enfermedad autoinmune con AAF de las cuales eran 7 LES, 6 EITC, 2 Artritis Reumatoide y 2 Wegener.
- Grupo 4: con autoanticuerpos sin enfermedad definida siendo un total de 38.
- Grupo 5: con otras enfermedades reumáticas siendo 16 Artritis Reumatoide, 7 Espondilitis anquilosante, 6 fiebre reumática, 4 artritis psoriásica y 2 artritis reactiva.

Dentro de los resultados gestacionales, comparando sus grupos con los nuestros, existe alguna diferencia:

- Grupo 1, enfermedades definidas, el total de fracaso gestacional fue de un 9,8% de los embarazos. Si se compara con el total de nuestro grupo LES junto al de EITC sería de 9,7%.
- En el grupo 2 de 15,4%. A diferencia de lo ocurrido en este artículo, en nuestra serie las pérdidas gestacionales en las pacientes con SAF primario fueron el 28,8%.
- En el grupo 3 fue del 17,6%. Nuestros grupos equivalentes serían la suma de LES + AAF junto a EITC + AAF, dando un total de 24,3% de pérdidas gestacionales.
- Finalmente, su grupo 4 que detecta autoanticuerpos sin cumplir criterios de enfermedades concretas, presenta un 7,9%. Comparado con nuestro grupo con solo AAF+, las pérdidas gestacionales fueron el 15,4%.

De estos datos se saca en claro que los resultados son muy parecidos al comparar su Grupo 1 con la suma de nuestras pacientes con LES y EITC. El resto de grupos tiene unos porcentajes de aborto más bajos que los de nuestra serie.

Comentan en la discusión de su artículo que no existe diferencia estadísticamente significativa en el grupo de SAF primario. Esta afirmación no concuerda con el resto de estudios comentados a lo largo de nuestro trabajo, por lo que no se consideran relevantes las diferencias de porcentajes entre sus pacientes y los nuestros.

Comparación con otros Scores predictivos publicados en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Estudio APL-S

Resumen del Score APL-S

Este estudio japonés publicado por el grupo de Otomo⁹⁵ en 2012 crea el primer Score en pacientes con anticuerpos antifosfolípido.

En él se toma como referencia la variable “Trombosis” y se analizan los perfiles de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con cualquier enfermedad autoinmune, obteniendo muestras de suero de una seroteca.

El primer grupo lo componen muestras de suero de 233 pacientes obtenidas el año 2006, habiendo sido los pacientes diagnosticados de:

- LES: 77 pacientes.
- SAF primario: 37 pacientes.
- Otras Enfermedades Autoinmunes: 119 pacientes.
- Con manifestaciones clínicas de SAF no incluidos en ese grupo de SAF primario: 46 pacientes.
 - Trombosis: 38 pacientes.
 - Pérdida fetal: 14 pacientes.

En esta población 198 (84,98%) eran mujeres. No se conoce la edad ni variables clínicas de los pacientes en el estudio.

En la siguiente tabla se exponen los factores que recogen y su valor dentro del Score.

| Factor asociado | Odds Ratio (IC) | Peso en el Score |
|--|------------------|------------------|
| TTPA | | |
| >49 segundos | 5.36 (2.53–11.4) | [5] |
| >1,3 min. | 4.81 (1.79–12.9) | [2] |
| >1,1 min. | 4.38 (1.96–9.76) | [1] |
| AL positivo por método de “Tiempo de Coagulación del Caolín” | 6.64 (3.17–13.9) | [8] |
| AL positivo por método de “Veneno de Víbora de Russel” | | |
| >49 segundos | 3.93 (1.74–8.88) | [4] |
| >1,3 min. | 3.72 (1.38–10.1) | [2] |
| >1,1 min. | 3.7 (1.65–8.27) | [1] |
| Anticuerpos Anticardiolipina IgG | | |
| Títulos altos >30 | 11 (2.72– 44.5) | [20] |
| Títulos medios/bajos >18,5 | 4.31 (1.63–11.3) | [4] |
| Anticuerpos Anticardiolipina IgM | 1.79 (0.45–7.22) | [2] |
| Anti b2 Glicoproteína IgG | | |
| Títulos altos >15 | 19.3 (5.11–72.7) | [20] |
| Títulos medios/bajos >2,2 | 5.4 (2.35–12.4) | [6] |
| Anti b2 Glicoproteína IgM | 1.02 (0.32–3.20) | [1] |
| Anticuerpos Antifosfatidilserina/protrombina IgG | | |
| Títulos altos >10 | 11.1 (3.25–38.1) | [20] |
| Títulos medios/bajos >2 | 8.81 (3.39–22.9) | [13] |
| Anticuerpos Antifosfatidilserina/protrombina IgM | 6.45 (1.05–39.8) | [8] |

T71: Factores con puntuación para Score APL-S

Realizan curvas ROC para criterios de SAF con un ABC de 0,752. Tras el análisis multivariante se utiliza una segunda población de 296 pacientes con distribución similar en cuanto a sexo y grupo diagnóstico para poder validar el Score.

Se establece un periodo de seguimiento en el cual 32 pacientes sufren trombosis y determinan que el mero hecho de tener más de 30 puntos del Score es un factor de riesgo independiente con una Odds Ratio de 3,14 (1,38–7,15), mucho más elevada que otros factores clínicos (DM, HTA, DLP, Sexo) o el grupo diagnóstico.

Este estudio predice trombosis con gran seguridad, siendo una herramienta muy útil durante el seguimiento de pacientes con SAF según su perfil analítico. Además, para aquellos pacientes en los que se obtienen anticuerpos antifosfolípido positivos sin clínica puede ser de gran ayuda de cara a establecer el riesgo de trombosis.

Estadísticamente el estudio es parecido al realizado con nuestras pacientes, usando datos de serología. Sin embargo, no recoge variables clínicas ni tampoco está validado para resultados gestacionales, además de desconocerse la edad de los pacientes estudiados.

Estos datos hacen que diverja del objetivo de nuestro estudio y por tanto sus resultados no se pueden considerar comparables con el nuestro, pero si analizamos las variables con más peso en el score los títulos altos de Acl IgG y el AL son los que más peso tienen junto a la A- β 2GI IgG. Como se he visto en la introducción, este último AAF no interviene en peores resultados gestacionales y dado que nuestra población sólo contiene pacientes embarazadas, hace pensar que es por este motivo por el que no ha sido tenido en cuenta en nuestro modelo.

Estudio GAPSS

Resumen del Estudio GAPSS

El grupo de Savino Sciascia⁹⁶ publica en 2013 el “Global Anti-Phospholipid Syndrome Score”, conocido como GAPSS. En él se pretende crear un score que pueda pronosticar las trombosis y pérdidas fetales dependiendo de los factores de riesgo vascular, el perfil de anticuerpos antifosfolípido y de autoinmunidad.

En su estudio recogieron de forma consecutiva 211 pacientes diagnosticados de LES analizándose los factores mencionados así como el tratamiento que llevaban previamente (AAS a dosis bajas, anticoagulación e hidroxiclороquina).

Se randomizó la población en dos brazos: con la primera (n=106) se realiza un análisis multivariante que crea el score según el valor de los coeficientes B y con la segunda (n=105) se valida el mismo.

Las poblaciones son en su mayoría mujeres (98% en ambos brazos) y con media de edad de $42,6 \pm 12,1$ y $42,8 \pm 12$ respectivamente.

En dicho análisis multivariante se obtienen las siguientes variables de entre 46 variables analizadas inicialmente:

| Factor asociado | Coeficiente b | peso en el Score |
|--|---------------|------------------|
| Dislipemia | 1.73 | (3) |
| Hipertensión Arterial | 0.54 | (1) |
| Anticuerpos Anticardiolipina IgM/IgG | 2.63 | (5) |
| Anti 2 Glicoproteína IgM/IgG | 2.02 | (4) |
| Anticuerpos Antifosfatidilserina/protrombina | 1.78 | (3) |
| Anticoagulante Lúpico | 2.35 | (4) |

T72: Factores con puntuación para Score GAPSS

Posteriormente realizan curvas ROC para 3 puntos de corte diferente, obteniendo con ABC máxima de 0,736.

Para un punto de corte de 10, se establece una sensibilidad (S) del 70,9%, especificidad (E) del 79,3%, valor predictivo negativo (VPN) del 77% y valor predictivo positivo (VPP) del 70,5%.

En la población de validación obtienen resultados similares con valores estadísticamente significativos, incluso mejores que en la población anterior, por lo cual concluyen que esta puede ser una herramienta adecuada, aunque consideran que se necesitan más poblaciones para realizar la validación del mismo.

Una de las grandes diferencias con nuestro estudio corresponde con la edad de la población: $34,1 \pm 4,7$ frente a los $42,8 \pm 12,1$ de la suya. Esto posiblemente ocurre porque nuestra población solo incluye mujeres jóvenes en edad fértil.

Otra diferencia importante es la variable estudiada: la presencia o no de trombosis con o sin pérdida fetal.

Como tercer punto discordante destaca que en este estudio sólo se utilizan pacientes con LES mientras que en el nuestro incluimos LES, EITC, SAF primario y pacientes con sólo AAF.

Dejando aparte estas discrepancias, las variables estudiadas en el análisis univariante y multivariante son idénticas a las nuestras, a excepción de los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina que no se realizan rutinariamente en nuestro centro ni en la mayoría de las clínicas de EAS y no se incluyen como criterio diagnóstico para el Síndrome Antifosfolípido.

Analizando las variables incluídas en el score no se han obtenido en el GASPP como variables significativas en el análisis multivariante ni los ANA ni otros autoanticuerpos aparte de los propios de SAF, similar a lo que ocurre en nuestro estudio.

Lo que si se incluye en este trabajo es la DLP y la HTA, algo que probablemente por la edad de las pacientes y su baja incidencia no se incluye en nuestro Score. Esto también puede deberse a que actúan como variables independientes del LES o SAF a la hora de producirse una trombosis.

Analizando las curvas ROC, el ABC que obtuvieron con su Scores de 0,736, exactamente con la misma potencia que la nuestra

No se considera en este punto valorar los datos de la S, E, VPN o VPP dado que la variable analizada no es la misma y por tanto no se pueden establecer equivalencias.

Lo que si es destacable a parte de las equivalencias en ABC es la presencia en ambos scores de la positividad para AL y para IgG aCL.

Que estos dos AAF sean los que más peso tienen en ambos scores habla sobre su papel e implicación tanto en las pérdidas gestacionales como en las trombosis.

Otro dato de sumo interés es la presencia en este modelo de la positividad para A- β 2GPI con un peso similar al del AL. Parece claro que se relaciona de forma directa con las trombosis pero tal como hemos visto en la introducción, no tiene peso en los peores resultados gestacionales. Por este motivo, en nuestro estudio no se incluye ni siquiera en el estudio univariante lo cual va en línea con la literatura comentada¹¹⁵.

Por tanto, si bien los scores no son comparables en cuanto a los objetivos ni a la edad de las pacientes, si que aportan datos similares en cuanto a las variables analíticas determinantes de las mismas.

Estudios de Validación de GAPSS

1) Independent validation of the adjusted GAPSS. Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting

Este estudio¹¹¹ se realizó en la misma unidad de la que se han extraído las gestantes de nuestro trabajo.

Su objetivo fue validar el Score GAPSS pero sin considerar los Anticuerpos Antifosfatidilserina/protrombina dado que no se realizan en nuestro centro.

Para ello recogieron 319 pacientes con media de edad de $48 \pm 15,47$ años con enfermedades autoinmunes: 219 con criterios de SAF primario y secundario y 100 con otras enfermedades sin anticuerpos antifosfolípido.

Los pacientes que habían presentado una trombosis en algún momento del seguimiento tuvieron un valor del Score GAPSS más alto con significación estadística. Comprueban que usando sólo variables clínicas y determinaciones de autoanticuerpos antifosfolípido habituales el Score es igualmente válido.

Valoración respecto a nuestro estudio

Dado que en el score GAPSS la presencia de anticuerpos Antifosfatidilserina/antitrombina fue considerado una variable independiente con peso para producir trombosis, podría ser necesaria su determinación en el futuro. Si bien con esta validación los resultados son aceptables tras haberse suprimido esa variable. Analizando el Score GAPSS, estos anticuerpos son los que menos peso tienen dentro de las variables analíticas estando al mismo nivel que la DLP.

Nuestro Score no utiliza este tipo de AAF porque no están disponibles en nuestro centro ni se incluyen dentro de los criterios diagnósticos de SAF. Esto no le resta validez o impide que pueda ser comparado con el Score GAPSS dado que este trabajo sirve para valorar que a pesar de no incluirlos, se pueden obtener resultados similares y con significación estadística.

2) The global anti-phospholipidsyndrome score in primary APS

El mismo grupo de investigadores¹¹² que creó el GAPSS pretende valorar en este estudio el Score en población con SAF primario. Para ello obtienen una muestra de 62 pacientes, de los cuales 57 eran mujeres (92%) con una media de edad de $47,1 \pm 11,5$ años. Las manifestaciones clínicas que produjeron el diagnóstico de SAF fueron trombosis en 39 casos (62,9%) y pérdidas fetales en 44 casos (84,6%).

Del total de pacientes, 33 de ellos (53,2%) estaban catalogados de hiperlipidémicos y 20 pacientes (32,3%) eran hipertensos. Con estos datos junto al perfil de autoanticuerpos calculan el Score GAPSS.

Los resultados del estudio que más interesan para compararlo con nuestro trabajo fueron los siguientes:

- Los valores del Score GAPSS fueron mayores en pacientes diagnosticados por patología trombótica respecto a los obstétricos (10,7 frente a 8,7; $p=0,04$).
- Los valores fueron más altos en pacientes que presentaron tanto trombosis como pérdidas fetales (12,5 frente a 8,7; $p=0,02$).

Este trabajo se centra fundamentalmente en los pacientes con SAF primario siendo más útil en los pacientes con trombosis. Como también ocurre con el estudio APL-S, ambos trabajos se centran en el SAF y LES con patología trombótica asociada.

Valoración respecto a nuestro estudio

Como se había comentado al principio de la discusión, no existe ningún trabajo similar al nuestro que valore únicamente patología obstétrica asociada a enfermedades autoinmunes.

En este estudio, al tratarse de una cohorte solo de SAF primario, se incluyen pacientes que han presentado pérdidas fetales si bien predominan las trombosis. Además, la edad de los pacientes es más de 10 años superior al nuestro, por lo que hace difícil comparar las poblaciones.

Viendo además el resultado en el que los valores del Score GAPSS son mucho mayores en trombosis, hace necesario establecer una herramienta para valorar pacientes con enfermedades autoinmunes en edad fértil.

3) Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study

Este último estudio¹¹³ que se detalla supone una validación externa al Score GAPSS. Para ello, se recogieron de forma consecutiva pacientes diagnosticados de SAF y LES en los años 2003 a 2009, realizando un seguimiento de los mismos hasta 2014.

Obtuvieron un total de 137 pacientes con una media de $43,5 \pm 15,4$ años. 107 de ellos (78,1%) eran mujeres; 42 pacientes (31%) habían sido diagnosticados de LES, siendo el resto SAF primarios. Sólo 15 pacientes (10,9%) tenían historia de pérdidas fetales y por tanto de SAF obstétrico. Durante el seguimiento se identificaron 16 pacientes con eventos trombóticos y solo 3 pérdidas fetales.

Una vez obtenidos estos datos, calcularon el score GAPSS, siendo de media $8,46 \pm 5,33$ puntos. No existieron diferencias significativas entre los pacientes que provenían de LES frente a los de SAF primario.

Sí se identificaron diferencias significativas en los pacientes que habían presentado trombosis durante el seguimiento (media de 10,88 frente a 8,15; $p=0,038$).

No se realizó subestudio para determinar si los valores más elevados predisponían a abortos, únicamente refiriendo que valores del score por encima de 16 puntos se asociaban a mayor probabilidad de pérdida fetal y trombosis en la misma paciente (OR 7,05 [IC 95% 2,21-22,44]; $p=0.001$).

Valoración respecto a nuestro estudio

Nuevamente se reafirma la necesidad de elaborar una Score solo para patología obstétrica en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

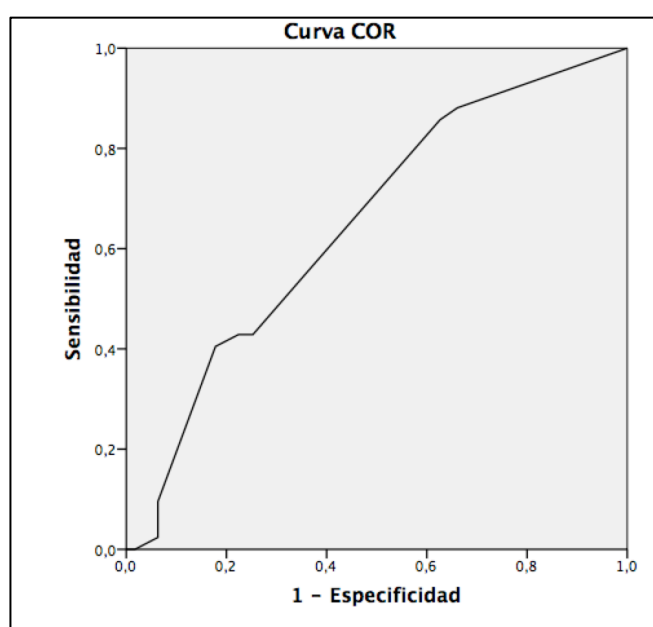
En los estudios de validación del GAPSS no se recogen poblaciones acordes a la nuestra, fundamentalmente por la edad de la misma y por centrarse en patología trombótica. Esto hace que el interés por el SAF obstétrico y los casos que puedan ocurrir sean únicamente residuales.

4) Validación del Estudio GAPSS con nuestra población

Nuestra población representa un grupo amplio de embarazadas con enfermedades autoinmunes sistémicas pertenecientes a diversos grupos, pudiendo ser representativo a la hora de validar el Score GAPSS y poder compararlo con el obtenido en nuestro estudio.

Se ha de señalar que al no haber incluido los anticuerpos Anfifosfatidilserina el resultado no será tan valorable como si lo estuvieran pero puede dar una idea de su aplicabilidad en población en edad fértil.

Se ha realizado el cálculo de dicho Score, obteniendo valores entre 0 y 16 puntos. La siguiente curva ROC se dibuja tras usar la variable final "Resultado Gestacional" para el valor 1 equivalente a Pérdida Gestacional.



G34: Curva ROC en Validación de GASPP en nuestra población

Calculando el área bajo la curva, el resultado obtenido es de 0,650, muy inferior al obtenido con nuestro Score (0,735).

El punto de corte establecido por los investigadores fue 10, obteniendo para este punto una sensibilidad (S) del 70,9%, especificidad (E) del 79,3%, valor predictivo negativo (VPN) del 77% y valor predictivo positivo (VPP) del 70,5%.

En nuestra población, la relación con este punto quedaría de la siguiente manera:

| | <10 puntos | >10 puntos | |
|---------------------|------------|------------|-----|
| Nacido Vivo | 163 | 11 | 174 |
| Fracaso Gestacional | 40 | 2 | 42 |
| Totales | 203 | 13 | 216 |

T73: Validación de Score GAPSS para nuestra población

Estos datos representan una sensibilidad del 4,8%, una especificidad del 93,7%, un valor predictivo positivo de 15,4 % y un valor predictivo negativo de 80,3%. El índice de Youden⁹⁹ de estos valores es de -0,015, lo que expresa una gran diferencia que existe con nuestro test.

Se puede concluir que la comparativa entre los dos Scores no demuestra equivalencias y que el de nuestro trabajo tiene mayor potencia para valorar pérdidas gestacionales en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Limitaciones y Aportaciones

Limitaciones del estudio

1. Nuestro estudio es unicéntrico, obtenidas las paciente de una sola consulta específica de EAS, con el sesgo que esto pueda ocasionar. Esto hace imprescindible que se valide en otros centros.
2. No se han tenido en cuenta en el estudio las pacientes obesas (sin datos de IMC) ni diabéticas.
3. Los pacientes provienen de la práctica clínica real, lo cual limita los subanálisis relativos a la asociación con la administración de tratamientos y puede aumentar la cantidad de pacientes diagnosticadas de EITC.
4. Existen muy pocas pacientes en nuestro estudio que hayan desarrollado Nefropatía Lúpica previo a los embarazos y por tanto no son una población significativa.
5. No se ha tenido en cuenta el uso de Hidroxicloroquina en los tratamientos previos al embarazo.

Aportaciones del Estudio

1. Supone un primer trabajo que crea un Score solo para resultados obstétricos en enfermedades autoinmunes sistémicas.
2. Es simple y aplicable en la práctica clínica diaria.
3. El estudio ha sido validado prospectivamente en otra muestra similar de pacientes con mayor edad media.
4. Ayuda a la toma de decisiones en pacientes ya embarazadas con enfermedades autoinmunes sistémicas: Al identificar los embarazos con mayor riesgo de pérdida gestacional, puede permitir optimizar el tratamiento y seguimiento en estas gestantes.
5. Ayuda a la planificación de los embarazos en enfermedades autoinmunes sistémicas: aporta información pronóstica gestacional trascendente, tanto al médico como a la paciente con EAS, ya desde antes del inicio del embarazo posibilita una toma de decisiones más ajustada, facilitando el control y seguimiento.
6. Abre la posibilidad a futuras líneas de investigación: evaluación de otras poblaciones de otros centros para su validación.

Conclusiones

Conclusiones del estudio

1. En el presente estudio se ha analizado una muestra representativa de pacientes embarazadas con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas en la práctica clínica real, similar a las de otros estudios.
2. Se han identificado como factores independientes que se asocian significativamente a las pérdidas gestacionales de las pacientes con EAS: Edad de la paciente, presencia de abortos previos, positividad para el Anticoagulante Lúpico y positividad para los Anticuerpos Anticardiolipina IgG.
3. Con las anteriores variables se ha construido el siguiente Score que predice el riesgo de pérdidas gestacionales en pacientes con EAS.

$$1,1 \times \text{Edad}/29 + 2,5 \times \text{Anticoagulante Lúpico positivo} + 4 \times \text{Anticardiolipina IgG positivo} + 3 \times \text{Aborto Previo}$$

4. Dicho score muestra su máxima rentabilidad para un punto de corte de 6,5 puntos, con el que se obtiene un área bajo la de 0,735, lo que supone que predice que el 90% de los casos con menos de 6,5 puntos tendrán un resultado gestacional de nacido vivo y el 75% de las pacientes con un score superior a 6,5, sufrirán pérdida gestacional.
5. Se ha validado para este punto de corte en otra población de embarazadas con EAS de nuestra consulta, diferente en cuanto a la edad, obteniendo un resultado similar que confirma la validez interna del mismo.
6. Aunque no existen estudios idénticos en la literatura médica se puede afirmar que nuestro Score mejora las predicciones otros Scores en pacientes con EAS en cuanto a los resultados obstétricos
7. Se necesitan estudios de validación externa de nuestro Score que permitan su utilización en la práctica asistencial de pacientes con EAS.

Bibliografía

Bibliografía

- 0) Adaptado de: Fonollosa V. Antecedentes históricos y conceptos actuales. En: Font J, Khamashta M, Vilardell M. *Lupus Eritematoso Sistémico*. 2ª Ed. Barcelona: Filabo; 2002. p 1-7.
- 1) Naleway AL, Davis ME, Greenlee RT, Wilson DA, McCarty DJ. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in rural Wisconsin. *Lupus*. 2005;14(10):862-6.
- 2) Scolnik M, Marin J, Valeiras SM, Marchese MF, Talani AS. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study. *Lupus Sci Med*. 2014 Jun 5;1(1):e000021
- 3) Lausttrup H, Voss A, Green A, Junker P. Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: an 8-year prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:128–132.
- 4) Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 159–168.
- 5) Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999; 42 (1): 46-50.
- 6) Lopez P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003; 12:860-865.
- 7) Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, Miranda-Filloo JA, Díaz de Terán T, Dierssen T, et al. Systemic lupus erythematosus in north western Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine*. 2011; 90(5):350-358.
- 8) Chiu YM, Lai CH. Nation wide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2010 Sep;19(10):1250-5.
- 9) Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine*. 1996; 75: 124-130.
- 10) Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MD, McClain MT, Kim XR, et al. Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12: 99-106.
- 11) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Medicine*. 1993; 72: 113-124.
- 12) Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18.

- 13) Alarcón GS, McGwin G, Roseman JM, Uribe A, Fessler BJ, Bastian HM et al. LUMIA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis&Rheumatism*. 2009; 51: 609–615.
- 14) Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Nov;38(11):1130-7.
- 15) Durán S, Apte M, Alarcón GS; LUMINA Study Group. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups. *J Natl Med Assoc*. 2007 Oct;99(10):1196-8.
- 16) Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibañez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2152-8.
- 17) Yee CS, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):836-43.
- 18) Gómez J. Systemic Lupus Erythematosus in Asturias, Spain Clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85 (3): 157-68.
- 19) Tan EM. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum*. 1982; 25: 1271-7.
- 20) Hochberg MC et al. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *ArthritisRheum*. 1997; 40: 1725.
- 21) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86.
- 22) Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid Xutglá MC. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, diagnóstico y tratamiento*. 5ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- 23) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostat*. 2006; 4:295-306.
- 24) Devreese MJ. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *Int Jn Lab Hem*. 2014, 36, 352-363.
- 25) Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019.
- 26) Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):516-23.
- 27) Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association

with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1983 Nov 26;2(8361):1211-4.

28) Kelly A, Panush RS. Diagnostic uncertainty and epistemologic humility. *Clin Rheumatol*. 2017; 36:1211–1214.

29) Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. “Overlap” syndromes. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49:947–948.

30) Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol*. 2005; 32:213–215.

31) Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;Sep-Oct. 17(5):615-20.

32) Alarcon GS. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. *Baillieres Best Practice. Clin Rheumatol*. 2000; Mar;14(1):125-37.

33) Guerrero LF1, Rueda JC, Arciniegas R, Rueda JM. Undifferentiated connective tissue disease in a rheumatology centre in Cali, Colombia: clinical features of 94 patients followed for a year. *Rheumatol Int*. 2013; Apr;33(4):1085-8.

34) Castellino G, Capucci R, Bernardi S, Padovan M, Giacuzzo S, Pivato E, Patella A, Trotta F, Govoni M., Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Lupus*. 2011 Oct;20(12):1305-11.

35) Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jun;192(6):1897-904.

36) Singh G, Misra R, Aggarwal A. Ovarian Insufficiency is Major Short-term Toxicity in Systemic Lupus Erythematosus Patients Treated with Cyclophosphamide. *J Assoc Physicians India*. 2016 Feb;64(2):28-31.

37) Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S55-66.

38) Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):127.e1-6.

39) Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163:153-63.

40) Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, Fessler BJ, Fernández M, Bertoli AM et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus Erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):268-74.

41) Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Centre experience. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec;34(12):1538-45.

- 42) Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52:514.
- 43) Yang H, Liu H, Xu D. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares--a case control study. *PLoS One*. 2014; 9:e104375.
- 44) Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, Marcelli D. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: Predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):519-25.
- 45) Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008 May;17(5):416-20.
- 46) Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, Nelson-Piercy C. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):58-64.
- 47) Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26:65-76.
- 48) Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, de Carolis S et al. Risk factor for pregnancy failure in patients with antiphospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology*. 2011;50:1684-1689.
- 49) Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2311.
- 50) Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216:525.e1.
- 51) Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(4): 305-321.
- 52) Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7 (330-339).
- 53) Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossa C, Borghi MO et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: Pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34(3): 236- 250.
- 54) Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril*. 2002; 77(4): 805 - 811.
- 55) Canti V, Castiglioni MT, Rosa S, Franchini S, Sabbadini MG, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Pregnancy outcomes in patients with Systemic autoimmunity. *Autoimmunity*. March 2012; 45(2): 169–175.
- 56) Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:1028.

- 57) Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 2006 Feb 25; 332(7539): 463–468.
- 58) Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:135.
- 59) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S.
- 60) Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B, et al. Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol*. 1995; 22:1086.
- 61) Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp*. 2012;212;491-8.
- 62) Lai C, Coulter SA, Woodruff A. Hypertension and Pregnancy. *Tex Heart Inst J*. 2017 Oct 1;44(5):350-351
- 63) Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
- 64) Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
- 65) Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993;341(8858):1447.
- 66) Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine*. 2002;19(1):103.
- 67) Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2009. Mar;7(3):375-84.
- 68) Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33.
- 69) Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):445-50.
- 70) Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother short and long-term complications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;29(2):256-69.
- 71) Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical and environmental Predictors of preterm labour. *Obstet Gynecol*. 1993;81(5 (Pt 1)):750.
- 72) Tong VT, Dietz PM, Morrow B, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy — Pregnancy risk assessment monitoring system, United States, 40 Sites, 2000–2010. November 8, 2013 / 62(SS06);1-19. [consultado Diciembre de 2017]. Disponible en:
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6206a1.htm?s_cid=ss6206a1_e

- 73) Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2014;179(7):807.
- 74) Ellard GA, Johnstone FD, Prescott RJ, Ji-Xian W, Jian-Hua M. Smoking during pregnancy: the dose dependence of birth weight deficits. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(8):806.
- 75) Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ*. 1995;311(7004):531.
- 76) Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population. 2004-2011. *BJOG*. 2013;120(8):932.
- 77) Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol*. 2015 Nov;30(11):1141-52.
- 78) Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011 Nov;29(6):507-13.
- 79) McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2010;341:c3428.
- 80) Gross T, Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy: risks and outcome. *Obstet Gynecol*. 1980; 56:446.
- 81) Salihu HM, Shumpert MN, Slay M, et al. Child bearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:1006.
- 82) Luke B, Brown MB. Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. *Fertil Steril*. 2007; 88:283.
- 83) National Centre for Health Statistics Data Brief No. 232. Mean age of mothers is on the rise: United States, 2000-2014. [consultado en Enero de 2018] Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db232.pdf>
- 84) United Nations Economic Commission for Europe. Trends in Europe and North America: the statistical year book of the Economic Commission for Europe 2005. Geneva: The Commission. 2005. [Consultado en Enero de 2018]. Disponible en: www.unece.org/stats/trends2.
- 85) Cooke A, Mills TA, Lavender T. 'Informed and uninformed decision making'--women's reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: a meta-synthesis. *Int J Nurs Stud*. 2010; 47:1317.
- 86) Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet*. 1985; 70:11.
- 87) Tincani A, Andreoli L, Casu C, Cattaneo R, Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus*. 2010; 19: 432-435.

- 88) Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8: 237 - 242.
- 89) Devreese KMJ . Antiphospholipid antibodies: Evaluation of the thrombotic risk. *Thrombosis Research*. 2012; 130: S37 - S40.
- 90) Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003; 101: 1827 - 1832.
- 91) Tincani A, Filippini M, Scarsi M, Galli M, Meroni P. European attempts for the standardisation of the antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2009; 18: 913-919.
- 92) Clark CA, Laskin CA, Spitzer KA. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep-Oct;18(5):474-84.
- 93) Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2005 Jun;93(6):1147-52.
- 94) Sciascia S, Murru V, Sanna G, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost*. 2012 Dec;10(12):2512-8.
- 95) Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the Antiphospholipid Score for the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome and Its Predictive Value for Thrombotic Events. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):504-12.
- 96) Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta M, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology*. 2013;52:1397-1403.
- 97) INE: Movimiento natural de la población. Primer semestre de 2017. (consultado el 8 de Enero de 2018). Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/provi/I0/&file=01001.px>
- 98) Swets JA, Pickett RM. Evaluation of diagnostic systems: methods from signal detection theory. Nueva York: Academic Press; 1982.
- 99) Youden, W.J. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3: 32-35
- 100) Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Jul;20(8):829-36.
- 101) Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, Druzin ML. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1897.

- 102) Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):1-7.
- 103) Curtin SC, Matthews TJ. Smoking prevalence and cessation before and during pregnancy: Data from the birth certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016; 65:1.
- 104) Kmietowicz Z. Smoking rates among pregnant women fall to all time low of 11%. *BMJ.* 2015; 350:h3335.
- 105) Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320:1708.
- 106) Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, Branch DW, Buyon JP, Guerra MM et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus SciMed.* 2016;3(1):e000131.
- 107) Webster P, Nelson-Piercy C, Lightstone L. A complicated multisystem flare of systemic lupus Erythematosus during pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2017 Feb 8;2017
- 108) Alsuwaida A. Successful management of systemic lupus Erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus. *Mod Rheumatol.* 2011 Feb;21(1):73-5
- 109) Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid síndrome. *Ann RheumDis.*2011 70: 1517-1518.
- 110) Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, Makino S, Murashima A. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. *J Reprod Immunol.* 2017 Aug;122:21-27.
- 111) Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, Calvo Villas JM, Velilla Marco J. Independent validation of the adjusted GAPSS. Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus.* 2017; 0, 1–5.
- 112) Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta M, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jan;54(1):134-8.
- 113) Zuily S, de Laat B, Mohamed S, Kelchtermans H, Shums Z, Albesa R, et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:2071 2075.
- 114) Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051: 606-12.
- 115) Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Rufatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmunity Reviews.* 2015, 14:387-395.

Anexos

Abreviaturas

AAF: Anticuerpos antifosfolípido

AAS: Ácido Acetil Salicílico

a β 2GPI: Anticuerpos anti β -2-glicoproteína I

aCL: Anticuerpos anticardiolipina

ACV: Accidente cerebrovascular

AIT: Accidente isquémico transitorio

AL: Anticoagulante lúpico

AMA: Anticuerpos antimitocondriales

ANA: Anticuerpos antinucleares

Anti ADNn: Anticuerpos anti ADN de cadena simple y doble.

AntiRNP: Anticuerpos antirribonucleoproteínas

AntiSm: Anticuerpos antiSmith

aPE: Anticuerpos antifosfatidiletanolamina

aPS: Anti-Fosfatidilserina

ASMA: Anticuerpos antimúsculo liso

AT: Antitrombina

AUC: Área bajo la curva

β 2GPI: β 2-glicoproteína I

DE: Desviación estandar

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

EAS: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

EITC (UCTD): Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo

ELISA: Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay

EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

FSH: Hormona Folículo Estimulante

GAPSS: Global Antiphospholipid Syndrome Score

HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular

HCG: Hormona Coriónica Humana

HTA: Hipertensión Arterial

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

LED: Lupus Eritematoso Discoide

LES (SLE): Lupus Eritematoso Sistémico

OR: *Odds Ratio*

PT: Protrombina

RNBP: Recién Nacido de Bajo Peso

RR: Riesgo Relativo

SAF (AFS): Síndrome Antifosfolípido

SAFO: Síndrome Antifosfolípido Obstétrico

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TP: Tiempo de Protrombina

TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial activada

TVVRd: Tiempo de Veneno de la Víbora de Russell diluido

UEAS: Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

Índice de Tablas

| | |
|--|----|
| T1: Clasificación de Enfermedades Autoinmunes | 19 |
| T2: Criterios Diagnósticos de LES de 1997 | 28 |
| T3: Criterios Diagnósticos de LES de 2012 | 29 |
| T4: Criterios Diagnósticos de SAF | 30 |
| T5: Manifestaciones Clínicas de SAF | 33 |
| T6: Criterios de EITC | 35 |
| T7: Tratamiento de SAF Obstétrico | 42 |
| T8: Resultado Gestacional | 78 |
| T9: Edad de pacientes con las que se crea el Score | 79 |
| T10: Pacientes por Grupos de edad | 79 |
| T11: Factores de Riesgo | 80 |
| T12: Pacientes por grupo diagnóstico | 81 |
| T13: Positividad para Anticuerpos Antifosfolípido | 82 |
| T14: Positividad para Anticuerpos Antifosfolípido por grupos | 82 |
| T15: Triple positivo de Anticuerpos antifosfolípido | 83 |
| T16: Otros autoanticuerpos | 83 |
| T17: Embarazos previos a gestación actual | 84 |
| T18: Abortos previos | 85 |
| T19: Número de abortos previos | 86 |
| T20: Pérdidas gestacionales en embarazo actual | 87 |
| T21: Edad de pacientes con Pérdida Gestacional | 88 |
| T22: Grupos de Edad de Pérdida Gestacional | 88 |
| T23: Grupos diagnósticos de Pérdidas Gestacionales | 88 |
| T24: Pérdidas Gestaciones por positividad a AAF | 89 |
| T25: Tratamientos durante el embarazo | 89 |
| T26: Complicaciones en embarazos a término | 90 |
| T27: Prematuridad | 90 |
| T28: Nacidos de Bajo Peso | 91 |
| T29: Pre-eclampsia | 91 |
| T30: Brote de Enfermedad Autoinmune | 92 |

| | |
|--|-----|
| T31: Brote según grupo diagnostico | 92 |
| T32: Trombosis en embarazo | 92 |
| T33: Tipo de brote | 93 |
| T34: Análisis univariante: Edad de las pacientes | 95 |
| T35: Análisis univariante: Grupos de Edad | 95 |
| T36: Análisis univariante: Factores de Riesgo | 95 |
| T37: Análisis univariante: Anticuerpos Antifosfolípido | 96 |
| T38: Análisis univariante: Resto de Autoanticuerpos | 97 |
| T39: Análisis univariante: Grupo de Diagnóstico | 98 |
| T40: Análisis univariante: Trombosis previa | 98 |
| T41: Análisis univariante: Aborto previo | 99 |
| T42: Análisis univariante: Número de abortos previo | 99 |
| T43: Análisis univariante: Resumen de Variables | 99 |
| T44: Regresión Logística: Casos Incluidos | 100 |
| T45: Regresión Logística: Variable Dependiente | 100 |
| T46: Regresión Logística: Pronosticado | 101 |
| T47: Regresión Logística: Variables no incluidas en el Score | 101 |
| T48: Regresión Logística: Prueba de Coeficiente | 102 |
| T49: Regresión Logística: Resumen del Modelo | 102 |
| T50: Regresión Logística: Tabla de Clasificación | 102 |
| T51: Regresión Logística: Variables de la Ecuación | 103 |
| T52: Regresión Logística: Score | 103 |
| T53: Curva ROC: área bajo la curva | 104 |
| T54: Curva ROC: Punto de Corte 3 | 105 |
| T55: Curva ROC: Punto de Corte 4 | 106 |
| T56: Curva ROC: Punto de Corte 5 | 107 |
| T57: Curva ROC: Punto de Corte 6 | 108 |
| T58: Curva ROC: Punto de Corte 6,5 | 109 |
| T59: Curva ROC: Punto de Corte 7 | 110 |
| T60: Curva ROC: Tabla resumen puntos de corte | 111 |

| | |
|--|-----|
| T61: Validación Score: Resultado Gestacional | 114 |
| T62: Validación Score: Chi cuadrado para independencia por abortos previos | 114 |
| T63: Validación Score: Edad de las pacientes | 114 |
| T64: Validación Score: Comparativa de Edad | 115 |
| T65: Validación Score: Variables incluidas en Score | 115 |
| T66: Validación Score: Comparativa AL, aCL y abortos previos | 116 |
| T67: Validación Score: Resumen variables | 117 |
| T68: Validación Score: Pérdidas gestacionales esperadas | 118 |
| T69: Validación Score: Pérdidas gestacionales reales | 118 |
| T70: Validación Score: Sensibilidad, Especificidad, VPN y VPP | 119 |
| T71: Factores con puntuación para Score APL-S | 129 |
| T72: Factores con puntuación para Score GAPSS | 131 |
| T73: Validación de Score GAPSS para nuestra población | 138 |

Índice de Gráficos

| | |
|---|-----|
| G1: Manifestaciones Clínicas del LES | 27 |
| G2: Nacimientos en el primer semestre de 2017 en España | 55 |
| G3: Edad de las pacientes por estratos | 79 |
| G4: Factores de Riesgo | 80 |
| G5: Pacientes según grupo diagnóstico | 81 |
| G6: Positividad global para Anticuerpos Antifosfolípido | 82 |
| G7: Positividad por tipo de Anticuerpo Antifosfolípido | 83 |
| G8: Otros Autoanticuerpos | 83 |
| G9: Embarazos previos | 84 |
| G10: Número de embarazos previos | 84 |
| G11: Abortos previos | 85 |
| G12: Número de Abortos previos | 86 |
| G13: Curva de Supervivencia para gestación actual | 87 |
| G14: Resumen de grupos de pacientes | 89 |
| G15: Complicaciones en embarazo actual | 90 |
| G16: Prematuridad | 90 |
| G17: Bajo peso al nacer | 91 |
| G19: Pre-Eclampsia | 91 |
| G20: Brote durante el embarazo | 92 |
| G21: Tipo de brote | 93 |
| G22: Resumen de Complicaciones | 94 |
| G23: Curva ROC global | 104 |
| G24: Curva ROC Punto 3 | 105 |
| G25: Curva ROC Punto 4 | 106 |
| G26: Curva ROC Punto 5 | 107 |
| G27: Curva ROC Punto 6 | 108 |
| G28: Curva ROC Punto 6,5 | 109 |
| G29: Curva ROC Punto 7 | 110 |
| G30: Diagrama de Cajas para pérdida gestacional para 6,5 puntos | 112 |
| G31: Función de Supervivencia para 6,5 puntos | 113 |
| G32: Función de Riesgo para 6,5 puntos | 113 |
| G33: Casos según pérdida gestacional en población de validación | 119 |
| G34: Curva ROC en Validación de GASPP en nuestra población | 137 |

Modelo de Seguimiento en Consulta de Embarazadas con EAS



UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET
ZARAGOZA
Tel 976765500 Ext 2799

PROTOCOLO EMBARAZO + ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

NOMBRE: _____ APELLIDOS: _____ NHC: _____ EDAD: _____
FUR _____ FPP _____

Hª OBSTÉTRICA PREVIA: G A P

- ☐ Infertilidad:
IA previas: nº/éxito: ____/____
FIV previas: nº/éxito: ____/____
☐ Abortos 1T (<10sem): nº ____sems: ____
☐ Pérdidas fetales (>=10sem): nº ____sems: ____
☐ Prematuridad nº ____sems: ____
☐ RN bajo peso nº ____sems: ____
☐ Eclampsia/preeclampsia
☐ Bloqueo cardíaco congénito/ ☐ Lupus neonatal (si Ro+)
Otros: _____

- ☐ HTA
☐ DM
☐ DLP
☐ Tabaco, cantidad ____ cig/d
☐ Alcohol, cantidad ____ u/d
☐ Drogas, cantidad ____ u/d
☐ TROMBOSIS: Fecha: ____ Localización: ____

ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

- ☐ LUPUS ERMATOSO SISTÉMICO
☐ SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
☐ ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO+
☐ CONECTIVOPATÍA INDIFERENCIADA
☐ SÍNDROME DE SJÖGREN
☐ ESCLERODERMIA
☐ ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO
☐ OTRAS: _____

ESTUDIO DE AUTOINMUNIDAD:

- ☐ ANA ☐ RO
☐ n-DNA ☐ LA
☐ IGG ACL ☐ SM
☐ IGM ACL ☐ RNP
☐ IGG AB2-GP1 ☐ JO1
☐ IGM AB2-GP1 ☐ SCL-70
☐ ANTICOAGULANTE LÚPICO

Clínica fundamental: _____

GESTACIÓN DE ALTO RIESGO EN PACIENTES LES:

- ☐ Hª obstétrica previa desfavorable
☐ Nefritis lúpica
☐ Insuficiencia renal +
☐ Insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar
☐ Enfermedad intersticial pulmonar
☐ Enfermedad activa
☐ Alto grado de daño orgánico irreversible
☐ Altas dosis de corticoides
☐ AAF+, SAF
☐ Ro, La
☐ Gestación múltiple
☐ Edad >40

MUTACIONES/TROMBOFILIA:

- C677T MTHFR heterocigoto ☐ homocigoto ☐
G2010A protrombina heterocigoto ☐ homocigoto ☐
R506Q (FV Leiden) heterocigoto ☐ homocigoto ☐
Otras: _____

TRATAMIENTO PROPUESTO DURANTE GESTACIÓN

- ☐ AAS 100 preconcepcional
☐ HBPM:
☐ profiláctica: ____ dosis: ____/24h
☐ terapéutica: ____ dosis: ____/12h
☐ Dolquine (hidroxicloroquina)
☐ Prednisona 10 mg/d durante 1º trimestre
☐ HBPM en dosis progresivas
Otros: _____

RESULTADO GESTACIÓN:

- ☐ Aborto 1T (<10sem): FECHA ____sems: ____ CAUSA: ____
☐ Pérdida fetal (>=10sem): FECHA ____sems: ____ CAUSA: ____
☐ Prematuridad sems: ____
☐ RN bajo peso ____g
☐ Eclampsia/preeclampsia: ☐ HTA ☐ Proteinuria ☐ Edemas ☐
☐ Bloqueo cardíaco congénito/ ☐ Lupus neonatal (si Ro+)
Otros: _____
☐ TROMBOSIS: Inicio sems: ____ Localización: ____
☐ BROTE CONECTIVOPATÍA: Inicio sems: ____ Final sems: ____
Clínica brote: _____

Fecha parto: _____
Edad gestacional: ____sem
Peso al nacer: ____g
Sexo: varón ☐ mujer ☐
Epidural: sí ☐ no ☐
Inducción: sí ☐ no ☐
Sangrado: sí ☐ no ☐
Lactancia: sí ☐ no ☐

PROTOCOLO DE VISITAS

| Nº VISITA | CLÍNICA | EXPLORACIÓN | RESPONSABLE |
|--|---|---|--------------------------------|
| FECHA: _____ 1ª visita Preconcepcional | Repasar antecedentes obstétricos Repasar clínica sistémica Valorar tto preconcepcional con AAS Otros ttos (retirar teratógenos) | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Médica |
| FECHA: _____ 2ª visita (aprox. 4ª sem) | Confirmar gestación Valorar tto con HBPM u otros ttos Clínica: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Médica |
| FECHA: _____ 3ª visita (aprox 8ª sem) | Clínica: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Enfermería |
| FECHA: _____ 4ª visita (aprox 12ª sem) | Clínica: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Enfermería |
| FECHA: _____ 5ª visita (aprox 16ª sem) | Clínica: Ecocardio fetal: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Enfermería |
| FECHA: _____ 6ª visita (aprox 20ª sem) | Clínica: Doppler arterias Uterinas: Ecocardio fetal: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Médica |
| FECHA: _____ 7ª visita (aprox 24ª sem) | Clínica: Ecocardio fetal: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Enfermería |
| FECHA: _____ 8ª visita (aprox 30ª sem) | Clínica: Ecocardio fetal: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Enfermería |
| FECHA: _____ 9ª visita (aprox 34ª sem) | Clínica: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Enfermería |
| FECHA: _____ 10ª visita (aprox 38ª sem) | Clínica: Planificar fin de embarazo Tratamiento postparto: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Médica |
| FECHA: _____ 11ª visita Parto | Clínica: Edad gestacional: ___ sem Peso al nacer: ___ kg Sexo Complicaciones parto: Lactancia natural prevista: SÍ □ NO □ | Edad gestacional: Peso al nacer: | Consulta Médica/ Enfermería |
| FECHA: _____ 12ª visita 3-4m Postparto | Clínica: | TA ___/___ mm Hg Proteinuria: g/□ I. □24h Edemas: SÍ □ NO □ | Consulta Médica |

